FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS - LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

PARIS VII

Année 1973

N° 107

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BEJNBAUM Armand Bernard

né le 4 Juillet 1947 à PARIS (X^e^)

Présentée et soutenue publiquement

le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN ET LA REPRODUCTION

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT - LOUIS

PARIS VII

Année 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d' Etat)

par

Armand, Bernard BEJNBAUM

né le 4 juillet 1947 à Paris(10e)

Présentée et soutenue publiquement le..... 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN ET LA REPRODUCTION

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

PARIS VII

Année 1976

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Prénom(s) et nom(s) patronymique(s)..... 1976

UNIV. LEIDEN BIBL.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA MALADIE DE ... ET LA REPRODUCTION

Président : M. ... BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur Jean BERNARD, Professeur J.J.BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie.
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. .Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique de maladies du sang.
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. Sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J.COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. De Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrég
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ — Prof. Agrégé
J. ROUFFY — Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN — Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE — Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET — Prof. Agrégé
J. WITWOET — Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART — Professeur
J. COPHIGNON — Prof. Agrégé

Neurologie

D. PEPIN — Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof; sans chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER — Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS — Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER — Prof. de Médecine Légale & Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU — Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN — Prof. de Pathologi Expérimentale
F. COTTENOT — Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE — Professeur

Anatomie Pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUS	Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

. ISRAEL	Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof. sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrégé
C. BOUTON	Chargé de Cours

Biophysique

A. DJOURNO	Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT	Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY	Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON	Professeur
P. TIOLLAIS	Prof Agrégé
Y. GOUSSAULT	Chargé de cours

Anatomie

J. PLASSEAU	Prof. agrégé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean - Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY De ST-FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène -

M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY René - LIBESKIND Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - ..M. Roger MIKOL François NEHLIL Jacques -

M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean - Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - Mme RENIE Odile -

M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J.-. VERGNON L. - VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean-Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline -

M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

Je dédie cette thèse

A la mémoire de Feue ma Mère

A mon père

A ma soeur

A ceux que j'aime

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Notre Maître,

Qui nous a instruit et qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration.

A nos Maîtres d'Externat et d'Internat (faisant fonction)

Monsieur le Professeur René KÜSS
Monsieur le Professeur Jean-Jacques WELTI
Monsieur le Professeur VILLIAUMEY
Monsieur le Professeur Michel BOIRON
Monsieur le Docteur Jean POUJOL
Monsieur le Docteur Maurice DUFOUR

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute notre reconnaissance et notre remerciement pour l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous prodiguer.

Je remercie

Mademoiselle le Docteur Chantal WEISGERBER
Qui nous a guidé tout au long de ce travail, sans jamais ménager pour nous, son temps, ses connaissances profondes ni sa très grande amabilité.

Madame le Docteur Maryse WEIL
et
Messieurs les Professeurs et Professeurs Agrégés

Paul MORIN
Jean VARANGOT
Jean ROUJEAU
Claude JACQUILLAT
Nourredine CHELLOUI

Qui nous ont fait l'honneur de s'intéresser à notre travail et nous en ont facilité l'élaboration.

Madame de GRAMONT,
Archiviste du Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis à Paris
et ses assistants.

Madame BAYLE et Mademoiselle FERDINAND-DREYFUS
Bibliothécaires du même Service.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - MATERIEL ET METHODES

A. Effectif

B. La lymphogranulomatose maligne : diagnostic et classement

C. Modalités thérapeutiques

1. Principes généraux du traitement

2. Schémas thérapeutiques utilisés chez les malades étudiés.

D. Surveillance de l'évolution et appréciation des résultats thérapeutiques.

III - ANALYSE DES RESULTATS

A. Etude de la série NT

B. Etude de la série T

IV - DISCUSSION

A. Evaluation du pronostic maternel

B. Evaluation du pronostic foetal

C. Retentissement des traitements sur la fertilité des sujets hodgkiniens.

V - CONCLUSIONS

- Tableaux des observations résumées des femmes appartenant aux trois catégories (NT ; NT + T ; T)
- Liste récapitulative des trente sept tableaux
- Bibliographie

INTRODUCTION

Parmi les femmes atteintes d'une affection maligne, les possibilités de survenue d'une grossesse sont plus grandes chez les hodgkiniennes que chez les leucémiques et les autres cancéreuses.

Diverses études épidémiologiques consacrées à la maladie de Hodgkin (lymphogranulomatose maligne : L.G.M.) permettent de préciser cette notion (26).

L'incidence de survenue de la grossesse au cours d'une maladie de Hodgkin varie selon les statistiques entre 25 et 30 % des cas féminins (8, 53, 58, 122, 129). ZEBEL - FERNANDEZ (cité par KASDON (77)) et STEWART (134) quant à eux, estiment à 1 cas pour 6 000 grossesses la fréquence de survenue d'une maladie de Hodgkin chez une femme enceinte.

A cet état de fait, on peut invoquer deux raisons principales :

1°) La distribution de cette maladie selon l'âge ; le plus grand pic de fréquence se situant entre 18 et 45 ans (93). La fréquence de survenue de la maladie de Hodgkin chez la femme en période d'activité génitale est estimée à 1,3 pour 100.000 (29).

2°) Les progrès thérapeutiques survenus dans la maladie de Hodgkin.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur les problèmes posés par l'éventuelle interaction entre la grossesse, la maladie de Hodgkin et son traitement ; sans qu'il ne s'en dégage de réponses formelles ni de solutions concordantes.

Un premier travail de l'Ecole du Professeur Jean BERNARD (58) portant sur des malades suivies dans le Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis (Paris) entre 1960 et 1967 a permis d'évaluer les risques d'une grossesse selon le moment évolutif de la maladie et de proposer une attitude pratique à laquelle nous nous sommes conformés durant les cinq dernières années.

Or, les idées ont beaucoup évolué et des progrès sensibles ont été accomplis depuis l'analyse des documents qui ont servi de base à ce travail.

L'amélioration des méthodes de classement et de traitement permettent d'observer un pourcentage élevé de guérisons dans les formes localisées de la maladie (14, 41, 87) et de longues survies dans les formes plus étendues (14, 68, 137). Ces progrès résident , sur le plan thérapeutique, en la systématisation de la cobaltothérapie par grands champs et l'emploi mieux codifié de différents types de polychimiothérapie (68).

Notre étude se propose d'analyser dans quelle mesure les grands changements survenus dans le pronostic de la maladie de Hodgkin ont modifié le problème de la maternité chez les femmes hodgkiniennes.

Dans ce but, nous avons analysé les dossiers des femmes hodgkiniennes, suivies dans le Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis (Professeur Jean BERNARD) entre 1967 et 1972 et, qui ont eu une ou plusieurs grossesses chronologiquement en rapport avec le cours de leur maladie. Pour ce faire, nous envisagerons dans ce travail :

1°) Le rôle de la grossesse sur l'évolution de la maladie, en fonction de son stade, de son moment évolutif et de son traitement.

2°) L'incidence de la thérapeutique :

A - sur le pronostic foetal

B - sur les possibilités de reproduction des sujets hodgkiniens.

MATERIEL & METHODES

A - EFFECTIF

Cette étude porte sur des malades suivies dans le Service du Professeur Jean BERNARD (Hôpital Saint-Louis - Paris) . La plupart d'entre elles ont été vues dès le début de leur hémopathie. D'autres n'y sont parvenues que secondairement après passage dans un autre centre. Ce sont en tout : 54 femmes représentant 73 grossesses qui constituent l'effectif.

- Chronologiquement, il comporte :

  1°) 43 femmes, vues pour la première fois entre 1967 et 1972 ; dont une ou plusieurs grossesses sont survenues peu de temps avant pendant, ou après l'apparition des premiers signes de la maladie.

  En ce qui concerne les grossesses antérieures au début de l'affection, nous avons fixé, de façon tout à fait arbitraire, à 6 mois, le délai maximum écoulé entre l'accouchement et l'apparition des symptômes pour retenir l'observation car souvent, a été retrouvée la séquence accouchement - intervalle libre - premiers signes de la maladie.

  2°) 11 femmes, déjà colligées dans le mémoire original de GOGUEL (58) mais qui ont bénéficié des méthodes modernes de radiothérapie et chimiothérapie justifiant ainsi leur incorporation dans notre travail.

- Analytiquement, nous auront à distinguer deux grandes séries de malades :

  1°) L'une, constituée par les femmes dont la ou les grossesses sont survenues avant le traitement de leur maladie. Ce sera la série N.T. (non traitée). Elle comporte 28 observations.

  2°) L'autre, s'en distingue par la précession d'une thérapeutique . Ce sera la série T (traitée). Elle comporte 17 dossiers.

3°) Enfin, dans un pur souci de clarté, nous avons isolé une troisième série. Elle correspond à celles de nos malades qui appartiennent théoriquement à chacune des 2 séries susénoncées (grossesses avant et après traitement) ; soit 9 patientes : N.T. + T. Elles seront étudiées à l'intérieur de chacune des 2 grandes séries.

Le tableau 1 récapitule ces diverses données numériques.

	N.T.	N.T. + T.	T.	Total
malades vues pour la première fois entre 1967 et 1972	21	7	15	43
malades colligées in (63) mais traitées selon méthodes modernes	7	2	2	11
TOTAL	28	9	17	54

Tableau n° 1

Enfin, nous conviendrons que toute grossesse entreprise est retenue, quel qu'en soit le terme.

B - LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE. DIAGNOSTIC ET CLASSEMENT.

1°) Le diagnostic a toujours été posé sur une biopsie ganglionnaire. La classification anatomo-pathologique adoptée est celle de LUKES qui définit 4 types : (90)

Type I : Prédominance lymphocytaire
Type II : Sclérose nodulaire
Type III : Cellularité mixte
Type IV : Déplétion lymphocytaire

Classification ayant également un intérêt pronostic (23, 31, 78 , 89, 143).

Le type histopathologique n'a pu être précisé que chez 39 des 54 malades et tous les documents n'ont pas fait l'objet d'une révision systématique.

2°) L'étude de l'extension a comporté chez toutes les malades :

a) outre l'examen clinique attentif et complet

b) des examens radiologiques du thorax avec :

- clichés face et profil standard
- tomographies du médiastin frontales, obliques et de profil.

c) une lymphographie par voie pédieuse bilatérale (aucune contre-indication dans notre série), examen indispensable et qui, de plus, laisse en place un moyen de contraste qui permet les clichés de contrôle sans réinjection pendant 12 à 18 mois (17, 20, 39, 85).

Sur le plan anatomique, nous nous permettons de rappeler que les collecteurs lymphatiques des organes génitaux internes féminins se rendent aux ganglions latéro et pré-aortiques, soit directement, soit après relais dans les ganglions des chaînes moyennes iliaques externes et parfois dans les ganglions inguinaux satellite du ligament rond.

d) des examens hématologiques et biologiques :

- numération formule sanguine
- vitesse de sédimentation
- fibrinémie
- fer sérique
- électrophorèse des protides
- épreuves fonctionnelles hépatiques

e) dans certains cas, ont été pratiqués :

- des radiographies du squelette
- une biopsie médullaire
- des examens scintigraphiques de la rate et (ou) du foie
- la biopsie hépatique n'a jamais été pratiquée en première intention, mais qu'à la demande, au cours d'une laparotomie (secondaire ou initiale).

f) dans deux cas seulement, ce bilan initial d'extension a comporté une laparotomie avec splénectomie (cas n° 7 et 43).

Ces investigations cliniques, radiologiques, biologiques et parfois chirurgicales ont permis , au départ, de classer les cas considérés dans l'un des stades d'extension topographique, conformément à la classification de Paris - RYE (115, 116).

Stade I : maladie limitée à un territoire lymphatique anatomiquement défini ou deux territoires contigus mais d'un même côté du diaphragme.

Stade II : maladie intéressant plus de deux territoires lymphatiques anatomiquement définis ou deux territoires non contigus mais du même côté du diaphragme.

Stade III : atteinte sus et sous - diaphragmatique limitée au tissu lymphoïde . La rate étant considérée comme un ganglion ainsi d'ailleurs que le cercle amygdalien de Waldeyer.

Stade IV : Association avec une atteinte viscérale spécifique (à l'exclusion d'une atteinte limitée par contiguité).

A l'Hôpital Saint-Louis, cette classification est complétée par une subdivision du stade I en 3 catégories :

I_0 : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire isolé au sein d'un territoire anatomiquement défini.

I_1 : Atteinte de plusieurs groupes ganglionnaires dans le même territoire anatomiquement défini.

I_2 : Atteinte de deux territoires ganglionnaires définis anatomiquement et contigus.

Enfin, en cas d'atteinte viscérale limitée, contiguë à l'atteinte adénopathique, la lettre minuscule "c" est adjointe au stade d'extension.

Concernant l'activité évolutive, la classification de même source (115, 116) se traduit par :

- la lettre A majuscule : absence de signes généraux
- la lettre B majuscule : présence d'au moins une des anomalies suivantes :
  - fièvre supérieure à 38° C durant au moins 8 jours
  - prurit généralisé
  - sueurs nocturnes

Nous y avons adjoint les lettres minuscules "a" et "b" selon, respectivement l'absence ou la présence d'au moins deux des anomalies biologiques suivantes :

- vitesse de sédimentation $>$ 40 mn à la première heure
- fibrinémie $\geq$ 5 g / l
- sidérémie $\leq$ 70 γ / 100 ml
- hyper $_2$ globulinémie $\geq$ 10 g / l
- albuminémie $\leq$ 35 g / l
- leucocytose $\geq$ 12.000 éléments / mm^3
- polynucléose neutrophile $\geq$ 70 %

L'ensemble de ce bilan initial représente le préliminaire à la mise en route du traitement approprié.

Dans trois cas, une thérapeutique s'est imposée en fin de grossesse avant qu'un bilan complet n'ait pu être effectué [Vinblastine hebdomadaire (cas n° 3) ou bimensuelle (cas n° 37) et Prednisone quotidienne (cas n° 28)] en raison de la gravité évolutive de la maladie.

C - LES MODALITES THERAPEUTIQUES

I - Principes généreux du traitement :

Nous avons parlé, dans notre introduction de progrès et d'évolution des idées. Dans le domaine thérapeutique, le progrès consiste à être autorisé à parler de traitement curateur ou au moins de traitement efficace.

" Nous pouvons parler de guérison lorsque, environ une dizaine d'années après le traitement, il reste un groupe de survivants indemnes de la maladie et dont la mortalité due à des causes variables est semblable à celle d'une population de sujets normaux, de même sexe et de même âge."

Cette citation de Marion RUSSEL citée par E. EASSON (41) exprime la notion de curabilité dont bénéficie un très grand nombre de stades I et II A. Notion que confirme notre maître, en affirmant : "on peut certifier que les malades sont guéris quand ils n'ont pas eu de rechute pendant dix ans " (14).

Dans notre casuistique de 54 femmes, aucune n'a atteint ce recul mais six d'entre elles ne posent plus de problème depuis plus de sept ans. Mais en 1973, toutes les maladies de Hodgkin "ne guérissent pas " (stades III B et IV essentiellement). Il n'en demeure pas moins que :

- la prolongation de la survie ((taux de survie à 3 ans, par méthode actuarielle égal à 70 % pour l'ensemble des stades III et IV traités par le protocole H_2 (68)).))
- l'amélioration des conditions de cette survie :
  - . état général compatible avec une vie sociale
  - . confort psychique d'une mère pouvant s'occuper elle-même de son enfant.
  - . régression de localisations viscérales
  - . sédation spectaculaire de certaines douleurs spécifiques
- l'espoire même, pour certains stades III de guérir (14),

autorisent à parler, en seconde intention, de traitement efficace puisqu'il modifie l'effroyable 'fatal à cent pour cent" qui était encore le pronostic de règle jusque vers 1950 (14).

1 - Buts du traitement :

- guérir les stades I et II A, l'espérer pour certains stades II B et III.
- agir en conséquence sur le foetus
- dans tous les cas :
  . augmenter la fréquence des rémissions
  . prolonger au maximum la durée de chaque rémission pendant lesquelles la malade peut reprendre une activité normale, lui donnant l'apparence d'une guérison.
  . augmenter , chez la même malade, le nombre des rémissions successives, c'est-à-dire augmenter la durée de survie (68).

A.C. AISENBERG résumant de la façon suivante :

" Il y a , dans l'attitude vis-à-vis d'une maladie de Hodgkin deux buts séparés et distincts :
Le premier est de guérir ; but qui ne peut être atteint que pour une fraction restreinte des patients.
Le deuxième est d'améliorer les symptômes ; ce qui peut - être obtenu d'une façon constante mais, malheureusement, ne s'accompagne pas d'une prolongation importante de la durée de survie " (1).

2 - Les méthodes :

a) La radiothérapie :

Introduite par PURSEY en 1902 ; étudiée par GILBERT et DESJARDINS d'une part, CHEVALLIER d'autre part (in 106), cette puissante arme thérapeutique a reçu ses lettres de noblesse des mains de Vera PETERS au Canada et d'Henri S. KAPLAN aux Etats-Unis.

Le tissu hodgkinien est électivement radio-sensible (72).: La radiothérapie consiste à détruire ce tissu à l'aide de radiation ionisantes en lésant le moins possible les tissus sains traversés et voisins des sites pathologiques.

Cette radiothérapie doit obéir à certains principes :

α)Topographie : irradiations par grand champ unique . Il faut irradier non seulement le territoire atteint mais aussi les territoires adjacents.

" L'irradiation prophylactique n'est pas faite pour prévenir mais pour détruire les extensions directes et non décelées de la maladie " (106).

Morphologiquement, deux types de grands champs sont utilisés :

. en mantelet, pour les formes sus-diaphragmatiques

. en Y inversé pour les formes sous-diaphragmatiques .

Ces formes étant définies :

. par la disposition anatomique des réseaux lymphatiques de part et d'autre du diaphragme

. par le besoin de protéger les viscères.

Protection viscérale dont ne bénéficient pas les ovaires, toute radiothérapie par grand champ intégral sous-diaphragmatique entraînant une castration chez la femme (136). Ovaires qui, même en cas de cobaltothérapie (haute énergie) sus-phrénique absorbent par diffusion de 30 à 50 rads (aux doses thérapeutiques habituelles - cf infra).

Nous verrons les problèmes posés par la protection des gonades.

β)Dose :

Il existe une dose d'action optimale (72) : il faut délivrer 4 000 rads sur le territoire atteint et de 3 000 et 3 500 rads sur les territoires adjacents. H.S. KAPLAN note dans son article, que le taux de rechute est une fonction de la dose d'irradiation.

On emploie une source de haute énergie, au minimum la télécobaltothérapie (introduite en 1953) qui permet d'irradier des champs plus larges qu'avec la roentgenthérapie conventionnelle. Des auteurs américains utilisent le Bétatron (22,5 MeV) dont l'intérêt pourrait être grand dans l'association grossesse-radiothérapie, en vertu d'une loi citée par MELVIN H. BECKER (10) selon laquelle la diffusion interne des rayons X diminue quand le voltage du rayon augmente.

γ) Etalement :

L'administration doit s'effectuer en un mois au maximum : soit, pour une dose de 4 000 rads, selon un rythme de 1 000 rads par semaine, pendant 4 semaines consécutives.

Des irradiations sus et sous-diaphragmatiques peuvent être réalisées chez une même malade à condition d'observer un délai suffisant entre les irradiations (1 à 2 mois habituellement).

δ) La conduite d'une telle radiothérapie nécessite un environnement technique de très haute qualité qui ne peut être assuré que dans des centre spécialisés.

Moyennant le respect de ces notions fondamentales, on possède là , une arme de tout premier plan, capable à elle seule, d'induire la guérison des formes favorables localisées (87).

b) La chimiothérapie :

Repose sur l'emploi de drogues antimitotiques. Elle tient également une place importante dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Elle s'adresse avant tout, aux formes étendues de la maladie.

Parmi les drogues actives, certaines sont connues de longue date comme les moutardes à l'azote (Chlorambucil, Triéthylène-thio-phosphoramide d'autres sont d'apparition plus récente comme les alcaloïdes de la pervenche (Vincristine - Vincaleucoblastine (VLB)), la Méthyl-Hydrazine et certains antibiotiques (Rufochromomycine).

Quelques notions essentielles se sont dégagées de l'utilisation de ces différentes drogues :

- Aucune drogue n'est curatrice et les rémissions obtenues par l'emploi d'une drogue unique sont toujours de courte durée (8 mois en moyennne) (137).
- L'association de plusieurs drogues entraîne non seulement un pourcentage accru de rémissions complètes, mais aussi des rémissions plus longues. La combinaison des drogues actives est donc très supérieure à l'usage d'une seule d'entre elles (137).

- Elle comporte la contrainte d'un traitement prolongé avec un traitement d'attaque et d'entretien (selon le type du protocole) ; ainsi que le besoin d'une surveillance hématologique régulière du fait de la myélo-toxicité des drogues employées. Chaque drogue présentant, en outre, des toxicités électives extra-médullaires. C'est ainsi que les divers protocoles devront associer des drogues d'action différente et dont les toxicités différentes, elles aussi, ne se potentialisent pas.

L'association des diverses drogues, selon ces principes, permet d'obtenir des rémissions d'excellente qualité (136 ;.

Nous avons principalement utilisé 2 types de polychimiothérapie :

∝) L'association dite M.O.P.P. aux Etats-Unis et H2 65 en France :

Elle comporte six cures de 14 jours de l'association suivante :

- Méthyl-Hydrazine : per os, tous les jours du jour 1 au jour 14 (100 mg/m^2)
- Carmustine* — 6 mg/m^2 — en perfusion intra-veineuse
- V.L.B. — 1, 4 mg/m^2 — aux jours 1 et 8.
- Prednisone : per os, tous les jours du jour 1 au jour 14 que pour les cures première et quatrième (40 mg/m^2 puis diminution progressive).

L'intervalle entre les cures est de 14 jours au moins. A partir de ce délai, une nouvelle cure est entreprise à dose totale quand le chiffre des leucocytes est supérieur à 2 000 éléments par mm^3 et celui des plaquettes à 120.000/mm^3 ; à demi-doses entre 1 500 et 2 000 leucocytes/mm^3 et/ou 80.000 et 120.000 plaquettes/mm^3.

Dans le schéma H2 65, ces six cures sont suivies d'une perfusion intra-veineuse mensuelle de V.L.B.

β) L'association H4 - H6 (1966)

Ces deux protocoles sont en effet très voisins, ils ont en commun une période initiale de 3 mois pendant laquelle ils associent, de façon hebdomadaire l'administration en perfusion intra-veineuse de :

- V.L.B. : 10 mg
- Triéthylène - Thio-Phosphoramide : 10 mg
- Rufochromomycine : 200 γ

associée à la prise orale quotidienne de Méthyl Hydrazine (50 à 100 mg selon la tolérance).

Dans le schéma H6 on y associe 1 mg/kg/jour de Prednisone per os pendant 4 semaines consécutives. Cette période initiale est suivie d'un traitement d'entretien par :

- 6 Mercaptopurine plus Méthotrexate (H4)
- ou Méthyl Hydrazine plus Chlorambucil (H6)

périodiquement interrompu par des réinductions. Lesquelles comportent pendant 14 Jours, trois injections de la même association que celle utilisée pour le traitement d'attaque aux 2e, 4e, 7e mois puis tous les six mois.

Ces chimiothérapies combinées et intensives nécessitent une surveillance très étroite en raison de leur toxicité , principalement hématologique et neurologique.

c) L'association radiothérapie - chimiothérapie :

L'existence probable d'un double mécanisme d'extension lymphatique et sanguin justifie les essais d'association des 2 méthodes ; même dans les formes apparemment localisées, où l'on observe de façon non exceptionnelle, des rechutes en dehors des territoires irradiés.

Les essais effectués chez des malades dont le bilan initial de l'extension n'a pas comporté de splénectomie, semble en faveur d'une telle association. Ainsi, dans le Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis, deux protocoles thérapeutiques ont été successivement appliqués dans les stades I et II :

α) Association dite H1 65 entre 1965 et 1969 :

Elle comporte :

- L'administration quotidienne de moutarde à l'azote pendant 5 jours consécutifs, à la dose de 0, 1 mg/kg

- Quinze jours plus tard, télécobaltothérapie élargie, utilisant soit un champ sus-diaphragmatique en mantelet, soit un champ en Y inversé, sous-diaphragmatique. La rate n'étant pas incluse dans ces champs.

- Quatre semaines après la fin de l'irradiation, institution d'une chimiothérapie d'entretien pour une durée de 3 ans par injection mensuelle de V.L.B. à la dose de O,2 mg/kg.

β) Association dite H9 69 depuis 1969 :

La bonne tolérance de l'association H1 et l'incertitude de sa supériorité sur la radiothérapie seule, nous ont conduit à intensifier la chimiothérapie lors d'un essai ultérieur dit H9 69 qui a comporté 2 séries randomisées :

- L'une, avec radiothérapie immédiate (H9 Rx)
- L'autre, avec chimiothérapie pré-radiothérapique (H9 Ch). Cette chimiothérapie intensifiée consiste en 3 cures de M.O.P.P. (cf. supra).

Après l'irradiation, les deux séries ont été soumises à un traitement d'entretien de 3 ans par V.L.B. mensuel avec ou sans réinduction de type M.O.P.P.

d) La Chirurgie :

Son rôle est des plus restreint sur le plan thérapeutique , car l'exérèse d'une masse ganglionnaire, même avec un curage large n'a pas d'avantage théorique sur la radiothérapie élargie à dose tumoricide , à coup sur, plus complète.

Nous verrons ultérieurement le problème des splénectomies . Enfin, dans ce travail, la chirurgie a joué un rôle particulier par le biais de ses indications obstétricales (avortements thérapeutiques, césariennes ; curetages de fausses couches ; cure d'une grossesse extra-utérine) et gynécologique (ligature de trompes, oophoropexie rétro-utérine).

II - SCHEMAS THERAPEUTIQUES UTILISES CHEZ LES MALADES ETUDIEES :

1 - Stades I et II :

Les patientes appartenant à ces 2 stades (40 femmes) ont été soumises pour la plupart à une association comportant : cobaltothérapie élargie plus chimiothérapie d'intensité variable avec 4 types :

a) Cobaltothérapie, suivie d'une chimiothérapie d'entretien par VLB mensuel plus réinduction de type M.O.P.P. (1 cure) à partir du 9e mois puis tous les 6 mois : (H9Rx : cas n° 11, 32, 37, 45, 51, 54 et 17, 23, 40, 46, 48) soit dans 11 cas.

b) Protocole type H1 65 (cf supra) : cas n° 12, 13, 18, 19, 20, 22, 25, 28, 29, 30, 31, 35, 36, 38, 43, 44, 47, 49, 53) soit dans 19 cas.

c) Polychimiothérapie faite de 3 cures de type M.D.P.P. puis radiothérapie élargie suivie d'un entretien par V.L.B. mensuel pendant 3 ans (cas n° 4, 16, 34) et dans un cas (cas n° 10), V.L.B. mensuel plus réinduction de type M.O.P.P. (1 cure) à partir du 9e mois puis tous les 6 mois (H9 ch), soit dans 4 cas.

d) Polychimiothérapie de type H2 65 (6 cures) suivie d'une irradiation élargie (attitude récemment adoptée pour les formes B) : (cas n° 2, 3, 14, 24)., soit dans 4 cas.

Deux observations n'entrent pas dans ces schémas :

) Un traitement par cobaltothérapie exclusive sans aucun traitement d'entretien (cas n° 39).

) Une femme traitée par radiothérapie conventionnelle en 1962 puis cobaltothérapie localisée en 1965 et enfin, par polychimiothérapie de type H4 en 1967 pour rechute diffuse (cas n° 42).

2 - Stades III et IV

Les 14 femmes ainsi classées lors du bilan initial ont été soumises à 2 types de protocole chimiothérapique :

a) Protocole de type H_2 65 (cf. **supra**) (cas n° 1, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 21, 26, 33, 41, 52) , soit dans 12 cas dont 2 après un traitement antérieur insuffisant (cobaltothérapie pour l'une (cas n° 9) et chimiothérapie modeste pour l'autre (cas n° 26).

b) Protocole de type H_4 - H_6 (cf. Supra) (cas n° 27, 50) soit dans 2 cas. Le second cas ayant reçu une irradiation sus-diaphragmatique juste avant sa chimiothérapie.

Six malades ont eu, secondairement, une irradiation complémentaire :

- par champ lombaire unique (cas n° 7)
- par champ lombaire plus mantelet (qcas n° 33, 41)
- par mantelet plus 2 000 rads sur le foie (cas n° 26)
- selon une irradiation lymphoïde complète (cas n° 5, 8).

3 - Cas particulier des splénectomies :

Neuf de nos 54 malades, ont eu une splénectomie avec 3 ordres d'indications :

a) - dans le cadre du bilan initial d'extension, c'est-à-dire avant tout traitement en raison d'un doute sur l'état de la rate et/ou des ganglions lombaires dans des formes apparemment localisées sus-diaphragmatiques (cas n° 7, 16, 43).

b) - rechute au niveau des ganglions lombaires hauts (cas n° 26, 30)

c) - avant une irradiation lymphoïde complète dans des stades initialement III, traités par polychimiothérapie avec rémission apparente (cas n° 8 , 33, 41, 51).

D) SURVEILLANCE DE L'EVOLUTION ET APPRECIATION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES

I - Surveillance de l'évolution :

Elle a été particulièrement attentive pendant la grossesse et son décours immédiat pour dépister le rôle aggravant éventuel de la gestation sur l'évolution de la maladie. Ceci, en se basant sur des examens cliniques biologiques et radiologiques, ces derniers réclamant des précautions toutes particulières, comme par exemple, l'exclusion de tout contrôle lymphographique pendant la grossesse.

A distance, la surveillance a comporté un aspect "planning familial" par l'information de nos malades et l'instauration d'un traitement anticonceptionnel (pillule essentiellement) . Nous en reparlerons en détail ultérieurement.

II - Appréciation des résultats thérapeutiques :

Le résultat d'un traitement d'attaque et le dépistage des rechutes éventuelles nous amènent à préciser plusieurs notions :

a) nous avons séparé, un peu arbitrairement les poussées évolutives des rechutes.

Les premières se définissant par une aggravation de symptômes pré-existants chez des femmes non encore traitées ; les secondes, définies par la réapparition de localisations de la maladie après une phase de rémission induite par la thérapeutique. Il existe plusieurs types de rechute.

α) La rechute biologique : réapparition d'anomalies biologiques en dehors de toute intercurrence ; elle impose la recherche de foyers lymphogranulomateux malins (lymphographie, biopsie médullaire, voire laparotomie) et, doit faire envisager l'institution d'un nouveau traitement.

β) La rechute clinique : Qui peut être soit diffuse (sus et sous-diaphragmatique), soit localisée d'un seul côté du diaphragme , l'atteinte viscérale n'étant alors pas rare.

Comme, nous l'avons évoqué, une rechute localisée au niveau des ganglions lombaires hauts ($L_1 - L_2$) doit faire suspecter une atteinte

splénique spécifique et envisager une laparotomie avec splénectomie.

Quant aux récidives en bordure de champ, elles posent le problème d'un sous-dosage cobaltothérapique, donc d'une faute thérapeutique du fait, soit du siège des tumeurs, soit de leur masse.

b) Les résultats du traitement initial ont été classés en :

α) Echec : se traduit par la persistance d'adénopathies cliniques ou radiologiques, de volume important (réduction inférieure à 50 %) voire même par l'augmentation du volume tumoral sous traitement.

β) Rémission incomplète : régression importante mais non totale des adénopathies avec persistance d'anomalies biologiques dans la plupart des cas.

Rémission complète : qui correspond en une normalisation clinique, biologique et radiologique en sachant que des anomalies biologiques discrètes peuvent persister plusieurs semaines après la fin du traitement d'attaque.

III - ELEMENTS ET METHODES D'ANALYSE ET DE DISCUSSION

a) Eléments :

Il en est qui sont habituels (stade d'extension et type histologique au diagnostic ; résultat du traitement d'attaque ; dépistage et recensement des rechutes ; survie). D'autres, sont plus particuliers à notre sujet, comme ceux qui sont en rapport avec la grossesse (cf tableaux NT , NT + T et T).

b) Méthodes :

α) Exposition séparée des données séparément pour chacune des 2 grandes séries précédemment définies (série NT des femmes non traitées et série T des femmes déjà traitées

β) Expression actuarielle des résultats concernant les rechutes et la survie (étude arrêtée au 31 décembre 1972)

Le calcul des taux de survie et de l'incidence des rechutes par la méthode actuarielle n'a pu être faitséparément , pour chacune des catégories en raison de l'insuffisance des effectifs.

X) Confrontation de nos résultats avec ceux d'une population hodgkinienne globale pour des stades d'extension et des traitements comparables.

ANALYSE DES RESULTATS

Nos 54 femmes représentent 73 grossesses. La répartition de ces 2 chiffres en fonction des séries énoncées figure dans le tableau 2.

	Femmes MT	Femmes T	Femmes MT + T	Total grossesses	Total femmes
Ayant eu 1 grossesse	25	14		39	39
Ayant eu 2 grossesses	3	1	7	22	11
Ayant eu 3 grossesses	0	2	2	12	4
Nombre de grossesses	31	22	20	73	
Nombre de femmes	28	17	9		54

Tableau 2

Si l'on considère l'ensemble du recrutement féminin pendant la période d'étude (1967 - 1972) environ 1 femme sur 5 hodgkiniennes a eu au moins une grossesse.

Le diagramme suivant montre la répartition de l'ensemble des 54 malades selon leur âge lors du diagnostic. (diagramme page 21)

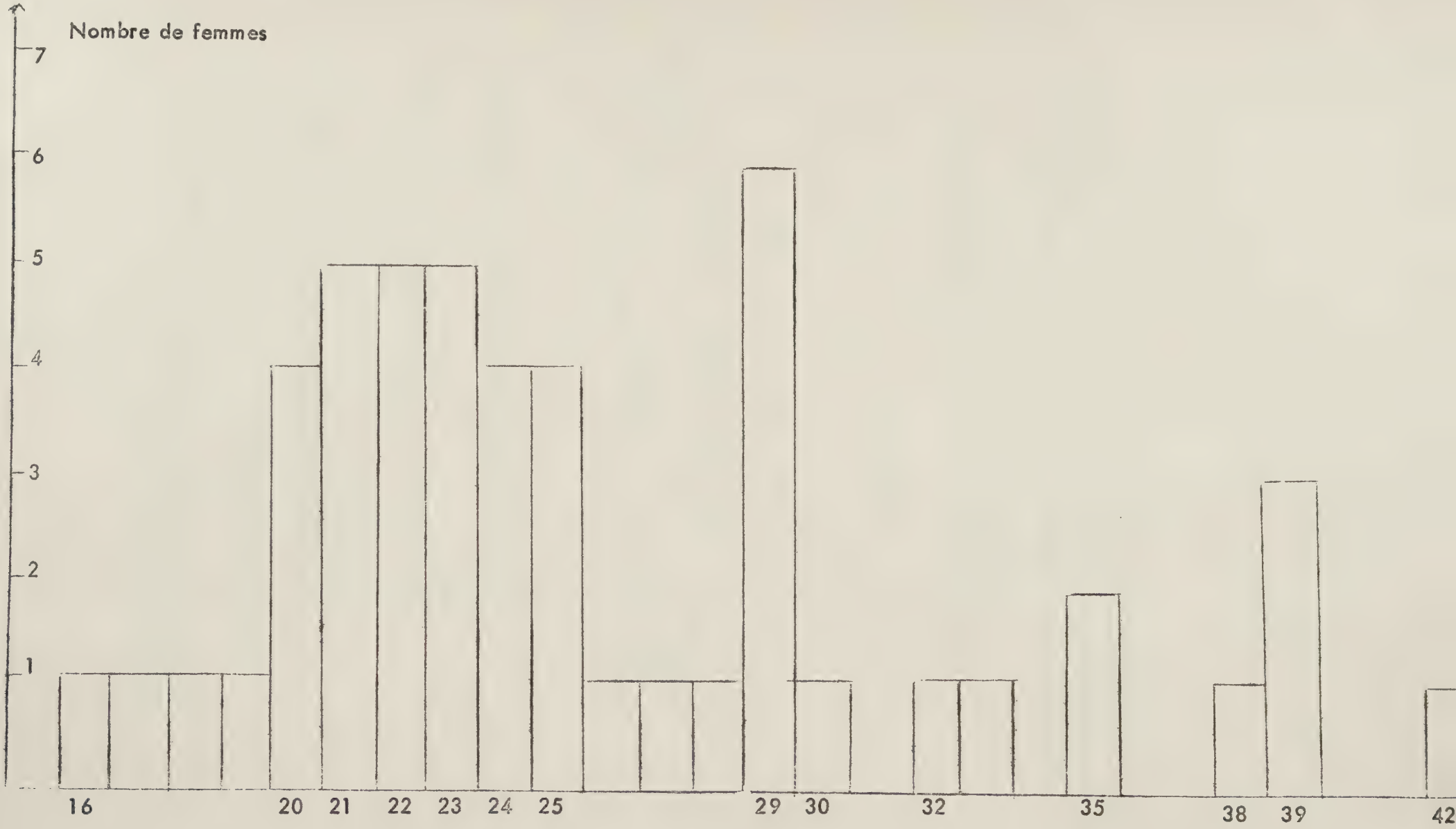

DIAGRAMME DE REPARTITION DES AGES DE NOS 54 MALADES LORS DU DIAGNOSTIC

A - ETUDE DE LA SERIE NT :

28 femmes plus 9 femmes ont entrepris 41 grossesses :

I - Données générales :

1°) Chronologie de la séquence grossesse - maladie de Hodgkin :

Trente trois femmes ont eu 1 seule grossesse.

Quatre femmes ont eu 2 grossesses (cas n° 8, 22, 26, 31).

Le tableau 3 expose cette chronologie chez ces trente sept femmes.

	1ers signes antérieurs au début de la grossesse	1ers signes contemporains d'une grossesse			1ers signes moins de 6 mois après 1 accouchement
		1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	
Nombre de femmes	8	6	8	3	7

Tableau 3

2°) Délais entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic :

Cette durée est dispersée entre 15 jours (cest-à-dire , pratiquement, sans retard diagnostic) et 3 années . Entre ces 2 extrêmes , la durée moyenne du retard au diagnostic est de 10 mois.

3°) Répartition des stades d'extension lors du bilan initial :

Elle est exprimée par le tableau 4

	I			II			III			IV			Totaux
	Aa	Ab	B	Aa	Ab	B	Aa	Ab	B	Aa	Ab	B	
N.T.	0	1	4	1	4	8	0	1	6	0	0	3	28
(NT)+T	2	0	1	0	1	4	0	0	1	0	0	0	9
Totaux	8			18			8			3			37

Tableau 4

Dans tous les cas, il s'est agi de formes à début sus-diaphragmatiques. A une seule exception près, dont le début a été inguinal droit (cas n° 8).

Le sigle " (NT) + T " concerne ces 9 femmes considérées en temps que non traitées dans ce chapitre. C'est-à-dire qu'il n'est pas là, tenu-compte de leur appartenance à la catégorie ultérieure (T) et des nouvelles grossesses qui s'y rattacheront. Ici, ne nous retiennent à leur sujet que leurs grossesses pré-diagnostic.

Dans ce tableau 4, le stade I regroupe indistinctement les I_o, I_1, I_2, et I_c.

Exprimés en pourcentage, la répartition globale est :

- stades I : 8 = 21, 5 %
- stades II : 18 = 48, 5 %
- stades III : 8 = 21, 5 %
- stades IV : 3 = 8,5 %

A titre comparatif, nous avons relevé une statistique concernant le recrutement global des maladies de Hodgkin dans le Service du Professeur Jean BERNARD . Au cours des années 1971 1972, 257 nouveaux malades ont été vus.

En fonction du sexe et du stade d'extension, ils se répartissaient selon : (tableau 5) :

	I	II	III	IV	Total
HOMMES	69 / 46 %	35 /23,5	24 / 16	21 / 14	149
FEMMES	34 / 31,5	38 / 35	19 / 17,5	17 / 16	108
TOTAL	103 / 40	73 / 28,5	43 / 16,5	38 / 15	257

Tableau 5

On pourrait , de ces 108 femmes, extraire celles qui figurent dans notre série (12 de nos NT furent diagnostiquées en 1971 et 1972). Ceci afin d'être rigoureux. Mais, tout calcul ainsi fait, ne modifie que de façon insignifiante les pourcentages totaux.

La comparaison des tableaux 4 et 5 fait ressortir 2 notions :

A - Dans la série de femmes ayant eu une grossesse avant traitement, il y a environ 2 fois plus de stades II que de stades I alors que ce rapport est grossièrement égal à 1 dans la population féminine prise pour comparaison.

B - Dans les 3 échantillons comparés, la somme des stades diffus (stades III et IV) est sensiblement identique (respectivement : 30, 33,5 et 31, 5 %).

Le tableau n° 6 va permettre de découvrir une autre notion intéressante. A l'intérieur des stades I et II, il compare la proportion de formes A et B dans les trois populations.

	Stades I et II	
	Formes A	Formes B
Population Hodgkin + grossesse	40 %	60 %
Population globale d'Hodgkiniennes 71 -72	52 %	48 %
Population Hodgkinienne globale 71 - 72	60 %	40 %

Tableau 6

Chez nos femmes hodgkiniennes et enceintes, il y a une fois et demie plus de formes B que de formes A. Ce caractère peut être lié au retard apporté au bilan pré-thérapeutique par le cours de la grossesse ou encore à des facteurs propres à celle-ci. Nous en discuterons ultérieurement.

4°) Répartition des types histologiques lors du diagnostic :

Dans seulement 31 cas , ce type a été déterminé. Même pour ces cas, nous devons émettre une réserve en raison de l'absence de révision systématique des documents qui ont été examinés par des pathologistes différents. (tableau 7).

	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type non précisé
nombre de femmes	3	14	12	2	6

Tableau 7

II - ISSUE DES GROSSESSES : Elle est résumée par le tableau 8

	Nombre de grossesses retenues		Chronologie			Accouchements	Avort. Th.	Gross. extra-utérine	Fausse couche	Total femmes
			H<Grss	H = Grss	H > Grss					
	1	2								
Nombre de femmes	33	4	8	22	7	34	3	1	1	39
Nombre global						36				
Nombre global							3			
Nombre global								1		
Nombre global									1	
TAL DES GROSSESSES										41

Tableau 8

Le total des femmes est ici de 39 au lieu de 37 car 2 Femmes figurent dans 2 rubriques différentes
- Mme Gabriella DES... (cas n° 8) qui a fait un accouchement et 1 F.C.P.
- Mme Maria SCA... (cas n° 26) qui a subi une cure de G.E.U. et 1 A. th.

Légende : H < : maladie de Hodgkin apparue avant
= Grss : pendant
> : au décours de la grossesse

A.Th. = Avortement thérapeutique
F.C.P. = Fausse couche provoquée

1°) Les accouchements :

Nous venons de voir que 34 femmes ont accouché 36 fois (cas doubles n° 22 et 31). Le tableau 9 en précise les modalités

PAR		Voie Naturelle	Césarienne
AU	Terme	32	0
	8e mois	2	2

Tableau 9

- Le terme est admis entre 37 et 39 semaines de grossesse.
- Les 2 césariennes (cas n° 20 et 37) pratiquées dans cette série, l'ont toutes deux été au 8e mois à cause de l'évolution contemporaine de la maladie de Hodgkin, diagnostiquée pendant la deuxième moitié de la grossesse (respectivement aux 6e et 5e mois).
  Une seule fois, elle a été complétée par une ligature des trompes utérines (3e enfant) cas n° 20).
- Dans deux femmes ayant accouché prématurément par voie normale, l'une était primipare, primigeste (cas n° 21), l'autre était troisième part (cas n° 3).

- Les 36 enfants ne présentaient aucune malformation somatique et avaient un poids de naissance, normal pour la plupart.
  Il n'a pas été signalé d'anomalie placentaireencore qu'aucun examen anatomo-pathologique n'ai été fait.

2°) Les grossesses interrompues :

Comprendront 3 catégories : - les avortement thérapeutiques
- la cure de grossesse extra-utérine
- la fausse couche provoquée

α) Les avortement thérapeutiques :

N'ont, par définition, pu être pratiqués que, lorsque l'hémopathie s'est révélée avant la grossesse ou pendant les tous premiers mois de celle-ci.

Trois formes ont chacune subi un avortement thérapeutique ; pratiqué dans les 3 cas entre le 2e et le 3e mois (cas n° 7, 17, 26). Là encore, aucun examen anatomo-pathologique systématique n'a été pratiqué sur les foetus.

Ce petit nombre d'A. Th. (3 pour 41 grossesses) est lié au fait, que dans la presque totalité des cas, le diagnostic n'a été affirmé qu'en fin de grossesse ou au décours de l'accouchement.

γ) La grossesse extra-utérine :

Un seul cas dans tout notre recrutement. Sa cure a été pratiquée à 6 semaines de gestation (cas n° 26).

δ) La fausse couche provoquée :

Aucune fausse couche spontanée dans cette série NT. La seule F.C.P. (cas n° 8) de la série a été effectuée trois mois après le début clinique la maladie de Hodgkin qui s'est d'ailleurs manifesté 6 mois après un premier avortement provoqué.

III - EVOLUTION DE LA MALADIE DE HODGKIN

1°) Les poussées évolutives :

Ainsi que nous les avons déjà définies, il s'agit des périodes d'exacerbation des symptômes. A l'exclusion toutefois de la "poussée initiale", c'est-à-dire sans compter les premières manifestations de la maladie.

Dans 30 % des cas, la grossesse est en rapport chronologique avec une poussée évolutive.

En effet, sur 41 grossesses , nous avons relevé 12 poussées (survenues chez 10 femmes ; deux d'entre elles ayant fait 2 poussées à l'occasion de 2 grossesses). Ces poussées sont survenues :

- pendant la grossesse : 6 fois (cas 8, 12, 21, 26, 32, 35)
- peu de temps après l'accouchement : 4 fois (cas n° 20, 24, 30, 31)
- peu de temps après une interruption de grossesse : 2 fois
  (cas n° 8 : après la F.C.P.
  cas n° 26 : après la cure de G.E.U.)

Aucun des trois avortements thérapeutiques n'a été suivi d'une telle poussée.

2°) Evolution de la maladie traitée :

A) Dans les stades I et II :

Concernant 26 femmes (cf tableau 4)

a) Résultats du traitement d'attaque :

Toutes les femmes ont subi une radiothérapie par grand champ avec ou sans chimiothérapie associée (cf " traitements appliqués à nos malades ") selon les protocoles déjà envisagés. Le tableau 10 fournit ces résultats.

	Nombre de femmes
Echec	0
R.I.C.	2
R.C.	24

Tableau 10

Les 2 femmes en rémission c incomplète (R.I.C.) après le traitement d'attaque correspondent aux cas n° 25 et 30.

Elles rechuteront ultérieurement, rechute bien jugulée, dans les 2 cas, qui sont actuellement en R.C.

b) La survie :

Au 31 décembre 1972, date à laquelle nous avons interrompu l'analyse des dossiers, le bilan s'établit selon :

- 3 décès (cas n° 13, 22, 28) dont les reculs au diagnostic sont respectivement de 4 1/2, 5 1/2 et 5 années.
- 23 malades en vie et toutes en rémission complète.

Ces résultats sont exposés dans le tableau 10 bis.

Recul/dg (années) / Décès/dg (années)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7 - 8	
0 - 1									
1 - 2									
2 - 3									
3 - 4									
4 - 5								1	
5 - 6							1	1	
Total DCD							1	2	3
Total Vivantes	4	3	2	2	3	3	3	3	23

Tableau 10 bis

c) Les rechutes :

Six malades, dont les deux R.I.C. au décours du traitement d'attaque ont rechuté 7 fois (Mme Antoinette PUA.. ayant rechuté à 2 reprises dans un délai moyen de 2 ans (24 mois) à dater du diagnostic. La seconde rechute du cas n° 22 étant séparée de la première de 13 mois.

Nature des rechutes :

- 2 en territoire irradié (cas n° 28 et 1ère rechute du cas n° 22)
- 5 ens sous-diaphragmatique au niveau des ganglions lombaires hauts, témoin probable d'une atteinte splénique méconnue initialement.

Cette atteinte splénique n'a été vérifiée que dans un cas (cas n° 30).

Parmi ces 6 femmes qui ont rechuté :

- 3 malades sont décédées (les 3 décès de ces stades I et II NT et (NT) + T)
- Les 3 autres ont été mises en R.C. avec un recul au diagnostic de 5 à 7 semaines. Ces résultats figurent dans le tableau 10 ter.

Recul /dg (années) / Rechutes /dg (années)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7 - 8	
0 - 1							1		
1 - 2						1	1		
2 - 3								1	
3 - 4							2	1	
Total rechutes						1	4	2	7 *
Total sans incident	4	3	2	2	3	2	1	3	20

Tableau 10 ter

* 1 femme (cas n° 22) a rechuté 2 fois (entre 1 et 2 ans puis entre 3 et 4 ans)

B) Dans les stades III et IV :

Concernent 11 malades (cf. tableau 4)

a) Résultats du traitement d'attaque :

Ces 11 femmes ont subi une polychimiothérapie avec ou sans cobaltothérapie associé (cf. " traitements appliqués à nos malades") selon les protocoles précédemment analysés.

Le tableau 11 révèle les divers résultats de ces traitements initiaux.

	Nombre de femmes
Echec	2
R.I.C.	4
R.C.	5

Tableau 11

Les deux échecs (cas n° 5 et 6) tous deux suivis de décès étaient des formes Bb de type histologique III.

Parmi les 4 femmes mises en R.I.C. (cas n° 1, 9, 21, 26) l'une d'entre elles est en cours de traitement. Deux autres rechuteront ultérieurement.

b) La survie :

Au 31 décembre 1972 :

- 3 de ces 11 femmes sont décédées (cas n° 5 , 6 et 26), avec ub recul au diagnostic respectivement de : 1 an et demi et 1 an, et 2 ans.
- 8 sont en vie dont :
  - 5 en R.C. (cas n° 7, 8, 15, 27, 33) avec un recul au diagnostic compris entre 15 mois et 4 ans.
  - 2 en R.C. (cas n° 1, 21) avec un recul d'1 an et demi pour la première, l'autre étant en cours de traitement d'attaque
  - 1 persiste dans son état de rechute (cas n° 9).

Ces résultats sont exposés dans le tableau n° 11 bis.

Recul /dg (années) / Décès/dg (années)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	
0 - 1		1				
1 - 2			1	1		
Total DCD		1	1	1		3
Total survivantes	1	[illegible]		2	2	8

Tableau 11 bis

c) Les rechutes :

Deux malades feront chacune une rechute.

Elles n'avaient été mises qu'en rémission incomplète par le traitement d'attaque.

Leur rechute sera diffuse. L'une est décédée (cas n° 26) ; l'autre reste en phase évolutive aiguë (cas n° 9).

Aucune des femmes mises en R.C. n'a rechuté mais pour ces 5 femmes, le recul est inférieur à 5 ans. Ces résultats figurent dans le tableau 11 ter. (page suivante)

Recul/dg (années) / Rechutes /dg (années)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	
0 - 1		1	1	1		
1 - 2						
2 - 3						
3 - 4				1		
Total rechutes		1	1	2		4 *
Total sans incident	1	3		1	2	7

Tableau 11 ter

* Nous avons compté comme rechute immédiate (c'est-à-dire, survenant entre 0 et 1 an après le diagnostic les 2 cas d'échec thérapeutique du traitement d'attaque (cas n° 5 et 6).

Le tableau 12 résume l'évolution des maladies de Hodgkin des 28 plus 9 femmes NT et (NT) + T que l'on vient d'analyser.

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Total
Nombre de femmes		8	18	8	3	37
Nombre de poussées / Nbre de femmes		12 / 10				
Résultat des traitements d'attaque	R.C....	24		5		37
	R.I.C.	2		4		
	Echecs	0		2		
Survie au 31/12/72	DCD	3		3		37
	Survivantes	3		8		
Rechutes	Nbre de rechutes / Nbre de femmes	7 / 6		2 / 2		

B - ETUDE DE LA SERIE T :

17 femmes plus 9 femmes ont entrepris 32 grossesses.

I - Données générales :

1°) Répartition des stades d'extension lors du bilan initial :

	I			II			III			IV			Total
	Aa	Ab	B	Aa	Ab	B	Aa	Ab	B	Aa	Ab	-	
T	2	2	3	1	3	3	0	0	2	0	0	1	17
T +Ⓣ	2	0	1	0	1	4	0	0	1	0	0	0	9
TOTAL	10			12			3			1			26

Tableau 13

Il s'est agi dans tous les cas, de formes à début apparent sus-diaphragmatique.

Le sigle " NT +Ⓣ " concerne ces 9 femmes, souvent explicités dont nous ne retiendrons dans cette série que les grossesses survenues après traitement.

Là encore, le stade I comprend les stades I_0, I_1, I_2, et I_c.

Exprimée en pourcentage, la répartition globale est :

- stades I : 10 = 38, 5 %
- stades II : 12 = 46 %
- stades III : 3 = 11,5 %
- stades IV : 1 = 4 %

Répartition que l'on peut comparer avec celle de la série NT.

2°) Répartition des types histologiques lors du diagnostic :

Ce type n'a été déterminé que dans 16 cas avec les mêmes réserves que celles faites précédemment (cf paragraphe homologue, série NT).

Le tableau 14 résume les données histologiques :

	Types non précisés	Type I	Type II	Type III	Type IV	Total
T	9	1	3	3	1	17
NT + (T)	1	1	4	1	2	9
TOTAL	10	2	7	4	3	26

Tableau 14

II - Issue des grossesses :

Elle est très globalement résumée par le tableau 15.

	Nombre de grossesses retenues			Accouchements	A. Th.	F.C.S.	Issue non connue	Total femmes
	1	2	3					
Nombre de femmes	22	2	2	14	13	2	1	30 *
Nombre global				16				
Nombre global					13			
Nombre global						2		
Nombre global							1	
Total des grossesses								32

Tableau 15

Le total des femmes, indique dans ce tableau, 30 car 3 femmes figurent dans plusieurs rubriques :

- Mme Danièle MAU... (cas n° 33) qui a eu 1 A.Th. et 1 A
- Mme Viviane SEM... (cas n° 53) qui a eu 1 A. Th. et 2 A
- Mme Annie FRA... (cas n° 43) qui a eu 1 A. Th. puis F.C.S. et 1 A

Le plan que nous adopterons pour l'analyse de l'issue desgrossesses de cette série T sera différent de celui adopté dans le paragraphe homologue de l'autre série.

En effet, plutôt que d'étudier simplement le bilan des grossesses, il nous a paru, plus intéressant de grouper à l'intérieur de chaque type d'issue (accouchements, interruptions, issue non connue), les circonstances dans lesquelles se sont déroulées les grossesses.

1°) Circonstances dans lesquelles se sont déroulées les grossesses menées à terme :

Elles sont résumées dans le tableau 16. Dans ce tableau, nous avons choisi comme origine du recul, non pas la date de la rémission complète mais celle du diagnostic pour une simple raison de précision. Il est en effet difficile de fixer précisément la date de cette rémission.

Recul/dg dm début de la grossesse	Stade et (cas n°)	Rechute antérieure	Etat lors de la grossesse	TRaitement en cours	Type d'accou-chement	Etat de l'enfant
< 1 an	II Ab (32)	0	R.C.	V.L.B. entretien	AT - VN	NI
	II Bb (36)	0	R.C.	V.L.B. entretien	AT - VN	NI
	II Ab (44)	0	R.C.	V.L.B. entretien	AT-VN	NI (DCD à 28 j méningite)
1 - 2 ans	II Aa (47)	0	R.C.	V.L.B. entretien	AT-VN	NI
2 - 3 ans	II Bb (34)	0	R.C.	V.L.B. entretien	AT ♂	NI
	I_1 Ab (39)	0	R.C.		AT - VN	NI
	I_2 Aa (46)	0	R.C.	V.L.B. entretien	AT - VN	Hydro-céphale
3 - 5 ans	III Bb (33)	0	R.C.	0	6e mois VN	Mort-né
	II Aa (47^2)	0	R.C.	V.L.B.- entretien	AT- VN	NI
	III Bb (50)	+	R.I.C.	0	AT-VN	NI
	I_2 Ab (53)	0	R.C.	0	AT- ♂	NI
≥ 5 ans	I_2 Ba (38)	0	R.C.	0	AT - VN	NI
	I_0 Bb (42)	+	2eRC 2 ans	0	8e m. ♂	NI
	I_1 Aa (43)	0	R.C.	0	7m1/2 VN	NI
	II Ba (45)	+	2e RC 4 ans	0	AT - VN	NI
	I_2 Ab (53^2)	0	R.C.	0	AT ♂	NI

Tableau 16

♂ = césarienne

a) Evolution des grossesses :

- Quatorze femmes sont accouché 16 fois selon : 10 Accouchements à terme par voie naturelle (AT-VN) , 4 césariennes et 2 accouchements prématurés.
- Sept femmes (représentant 8 grossesses) ont reçu une chimiothérapie pendant les premières semaines de leur grossesse.
  - . Vinblastine (0,2 mg/kg) : sept fois
  - . Chloraminophène + polychimiothérapie de réinduction type H_6 durant la 3e semaine : une fois.
- Quatre césariennes ont été effectuées : l'une chez la femme ayant reçu cette polychimiothérapie ; les 3 autres (dont 2 chez la même femme) pour des mofifs dystociques extra-hodgkiniens.
- Trois accidents foetaux ou néo-nataux ont été observés :
  - . 2 sont survenus chez des femmes ayant reçu une chimiothérapie en début de grossesse : une méningite néo-natale (cas n° 44) , une hydrocéphalie diagnostiquée au 8e mois dont l'étiologie n'a pu être précisée, notamment en ce qui concerne une infection foeto-maternelle (toxoplasmose négative)(cas n° 46).
  - . Le troisième est l'accouchement prématuré au 6e mois d'un enfant mort-né, chez une femme dont la grossesse s'était compliquée au 5e mois d'une occlusion du grêle par agglutination d'anses ; elle avait eu, lors de son traitement d'attaque:polychimiothérapie, splénectomie puis irradiation lombaire. (cas n° 33).
- Hormis ce prématuré mort-né, deux autres enfants sont nés avant terme :
  - . L'un au 8e mois, par césarienne, chez la femme ayant reçu une polychimiothérapie dans les premières semaines de la grossesse (cas n° 42).
  - . L'autre, à 7 mois et demi, par voie naturelle . Il termine une série de trois grossesses, dont les deux premières s'étaient respectivement terminées par un avortement thérapeutique et une fausse couche spontanée sur stérilet (cas n° 43).

Chez cette femme, on serait ainsi porté à suspecter une cause gynéco-obstétricale autonome plutôt que de supputer sur les possibilités de rapport entre Hodgkin et prématurité.

b) Etat de la maladie hors de la grossesse :

- Treize des quatorze femmes sont en R.C. au début de leurs grossesses dont 7 avec un recul au diagnostic inférieur à 3 ans. Une, (cas n° 50) était considérée en R.I.C. en raison d'anomalies biologiques persistantes depuis sa rechute , survenue deux années auparavant. Ces anomalies, à elles seules, ne nous ont pas paru contrindiquer la poursuite de la grossesse, laquelle n'a d'ailleurs amené aucune aggravation et la R.C., avec disparition des désordres biologiques s'est confirmée après l'accouchement.

2°) Circonstances dans lesquelles les avortements thérapeutiques ont été réalisés : résumées dans le tableau 17 ci-dessous

Recul/dg du début de la grossesse	Stade et (cas n°)	Rechutes antérieures	Etat lors de la grossesse	Traitement en cours	Age du foetus
< 1 an	I_1 Aa (37)	0	R.C.	VLB entretien	3 mois
	II Ab (40)	0	R.I.C.	VLB entretien	2 mois
	III Bb (41)	0	R.I.C.	Cobalt prévu après splénectomie	2 mois
	I_2 Bb (51)	0	R.I.C.	Sous Cobalt	3 mois
	IV Bb (52)	0	R.I.C.	Sous H_2	2 mois
	II Ab (54)	0	R.C.	VLB entretien	1 mois
1 - 2 ans	I_1 Bb (29)	+	R.I.C.	VLB entretien	5 mois
	III Bb (33)	0	R.C.	VLB entretien Cobalt prévu	6 semaine
	II Bb (35)	0	R.C. poussée gangl. local. pas de rechute	VLB entretien	3 mois
	II Bb (48)	0	R.C.	VLB entretien	3 mois
2 - 3 ans	I_1 Aa (43)	0	R.C.	VLB entretien	2 mois
	II Bb (30)	+	R.I.C.	C entretien	2 mois
3 - 5 ans	I_2 Ab (53)	0	R.C.	0	1 mois

a) Etat de la maladie lors des grossesses :

Treize femmes ont, chacune subi un avortement thérapeutique.

- 7 sont en R.C. : Six d'entre elles sont sous chimiothérapie d'entretien par Vinblastine mensuelle.
  La septième n'a aucun traitement (cas n° 53). Dans ce dernier cas, l'indication était discutable d'autant que le recul au diagnostic était supérieur à 4 ans.

La comparaison des tableaux 16 et 17 montre bien que les décisions concernant l'issue des grossesses, sont loin d'être strictement codifiées, chez les femmes en rémission complète.

- 6 sont en R.I.C. sous traitement dont :
  . 2 après rechute récente (moins d'1 an avant le début de la grossesse). (cas n° 29 et 30). Toutes 2 seront mises en rémission complète ultérieurement.
  . 4 en cours de traitement d'attaque (cas n° 40, 41, 51, 52) dont le recul au diagnostic est respectivement de 2 mois, 8 mois, 3 mois et 3 mois).

b) Date et nature de l'intervention abortive :

- L'âge des foetus varie entre 1 et 5 mois , l'âge moyen étant de 2 mois 1/2.
- Deux fois seulement, l'intervention s'est effectuée par césarienne (cas n° 29 et 35), suivie de ligature des trompes utérines.
- Aucune malformation foetale macroscopique ne nous a été signalée mais il n'a pas été fait d'examen anatomopathologique systématique.

3°) Les fausses couches :

Les deux fausses couches de cette série T et NT +(T) sont toutes deux spontanées (cas n° 31 , et 43) et surviennent chez deux femmes en R.C
. L'une est suvenue sur un utérus à stérilet. La malade n'ayant plus aucun traitement d'entretien. Nous avons déjà

vu, qu'elle aura une grossesse ultérieurement qui se terminera prématurément à 7 mois 1/2 (cas n° 43).

. L'autre, concerne une femme sous Vinblastine d'entretien d'un protocole M1 (cas n° 31). Cette fausse couche s'est produite au cours du 4e mois.

4°) Nous n'avons pas de nouvelles d'une seule femme qui devait accoucher en juillet 1972 (cas n° 49).

III - Evolution de la maladie de Hodgkin

1°) Rechutes contemporaines de la grossesse :

Aucune des 17 femmes T ni des 9 femmes NT + T n'a subi de poussée évolutive en rapport avec leur 32 grossesses.

2°) Evolution de la maladie traitée :

a) Dans les stades I et II :

Concernent 22 femmes (cf. tableau 13).

α) Résultats du traitement d'attaque :

Là aussi, toutes ces femmes ont reçu une cobaltothérapie par grands champs avec ou sans chimiothérapie (cf "traitements appliqués à nos malades "). Les résultats figurent dans le tableau 18.

	Nombre de femmes
Echec	0
R.I.C.	2
R.C.	20

Tableau 18

Aucun échec.

Deux femmes n'ont été mises qu'en R.I.C. par le traitement d'attaque (cas n° 30 et 51). Elles rechuteront toutes deux.

L'une sera mise en R.C. après traitement de sa rechute (cas n° 30).

L'autre, malgré une irradiation lymphoïde totale (mantelet et Y inversé) reste en R.I.C., 2 années après sa rechute (cas n° 51).

β) La survie :

Au 31 décembre 1972, aucun décès n'est survenu dans ce groupe ; on y retrouve donc :

- 22 femmes vivantes dont :
  - . 21 sont en R.C.
  - . 1 est en R.I.C. (cas n° 51).

avec un recul au diagnostic compris entre 1 et 10 ans.

Le tableau 18 bis expose de façon détaillée ces données.

cul/dg nnées) s /d	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7 - 8	8 - 9	9-10	10-1
l DCD											
l survi-		2	2	1	4	3	3	5	1		1 2

Tableau 18 bis

γ) Les rechutes :

Cinq femmes sont concernées, ayant chacune fait une rechute.

- 1 en sous-diaphragmatique, au niveau des ganglions lombaires hauts , témoin probable d'une atteinte splénique méconnue et qui ne sera pas vérifiée (cas n° 29).

Les rechutes seront bien jugulées puisque la R.C. a été obtenue 4 fois.

Les données chronologiques correspondantes figurent dans le tableau 18 ter page suivante.

Recul/dg (années) / Rechutes /dg (années)	- 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7 - 8	8 - 9	9 - 10	10 - 11	
0 - 1												
1 - 2						1						
2 - 3					1							
3 - 4							1		1			
4 - 5											1	
Total rechutes					1	1	1		1		1	5
Total sans incidents		2	2	1	3	2	2	5				17

Tableau 18 ter

b) Dans les stades III et IV :

Concernent 4 femmes (cf tableau 13)

4) Résultats du traitement d'attaque :

Toutes 4 ont reçu une polychimiothérapie avec radiothérapie complémentaire pour 3 d'entre elles. Le tableau 19 expose ces résultats.

	Nombre de femmes
Echec	0
R.I.C.	2
R.C.	2

Tableau 19

Aucun échec. Deux femmes sont en R.I.C. après leur traitement d'attaque (cas n° 50 et 52). L'une termine sa polychimiothérapie initiale et n'a pas encore reçu de radiothérapie complémentaire (cas n) 52 dont le recul au diagnostic est de 1 an). C'est le seul stade IV de ce groupe. L'autre,

- L'autre rechutera 8 mois plus tard (cas n° 50).

5) La survie :

Au 31 décembre 1972, les 4 femmes sont vivantes avec un recul au diagnostic compris entre 1 an et 6 ans.

- 3 sont en R.C.
- 1 Seule (cas n° 52) est en R.I.C.

Au tableau 19 bis sont regroupés les résultats chronologiques de cette survie (page suivante).

Recul/dg (années) / Décès/dg (années)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	
Total DCD							0
Total survivantes		1		1	1	1	4

Tableau 19 bis

γ) Les rechutes :

Une seule femme rechutera (cas n° 50) et gardera des anomalies biologiques pendant plus de 2 ans après traitement de cette rechute sans aggravation contemporaine de sa grossesse . La R.C. ne se confirmera qu'après l'accouchement. Au tableau 19 ter figure cette donnée.

Recul/dg (années / Rechutes dg/années	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	
0 - 1							
1 - 2						1	
Total Rechutes						1	1
Total sans incident		1		1	1		3

Tableau 19 ter

Enfin, le tableau 20 résume l'évolution des maladies de Hodgkin des 17 plus 9 femmes T et NT +(T) que l'on vient d'analyser.

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Total
Nombre de femmes		10	12	3	1	26
Résultat du traitement d'attaque	R.C.	20		2		
	R.I.C.	2		2		26
	Echecs	0		0		
Survie au 31-12-72	DCD	0		0		26
	Survivantes	22		4		
Rechutes	Nbre rechutes / Nbre femmes	5 / 5		1 / 1		

Tableau 20

L'analyse simultanée des tableaux homologues 12 et 20 résume l'ensemble de l'évolution des maladies de Hodgkin de nos 54 malades. On saura que les neuf femmes NT / T ont été comptées 2 fois pour ce qui a trait à leur maladie (classification et évolution avec résultat de leur traitement, leur survie et leurs rechutes).

9 femmes NT + T n'ont été comptées qu'une seule fois car individualisées selon :

NT : Femmes non traitées ○

T : Femmes traitées ⊙

NT + T : Femmes ayant eu des grossesses avant et après traitement. ◎ △

Recul/ de années		0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7 - 8	8 - 9	9 - 10	10 - 11	Totaux	
Stades I et II	†							†	† †				3	40
	○	○○○○	○ ○ ◎	○ ○	○ ○ ⊙	○ ○ ◎	○ ○ ◎	○ ○	○ ○ ○ ◎				31	
	△					△	△	△		△		△	6	
Stades III et IV	†		†	†	†									14
	○	○	○ ○ ○ ⊙		○ ⊙	○ ◎							9	
	△				△	△							2	

La légende de cette évolution est :

† femmes décédées

○ femmes survivantes sans aucun incident

△ femmes survivantes après rechute

Tableau 21

DISCUSSION

Quelles relations existe-t-il entre grossesse et maladie de Hodgkin ? En vue d'apporter notre opinion basée sur nos résultats et de faire part de celle des principaux auteurs, nous aborderons successivement les problèmes :

1 - Du pronostic maternel avec l'attitude pratique proposée vis-à-vis de la grossesse chez une femme hodgkinienne.

2 - Du pronostic foetal

3 - De l'incidence de l'hémopathie et de son traitement sur la vie génitale des sujets hodgkiniens.

A - PRONOSTIC MATERNEL :

Son étude se confond avec celle du risque évolutif de la lymphogranulomatose maligne.

Plusieurs auteurs ont étudié l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie de Hodgkin en comparant les taux de survie dans une population de femmes hodgkiniennes en période d'activité génitale, selon la survenue ou non d'une ou plusieurs grossesses dans le cours de leur maladie.

Dans la série de BARRY et coll. (8) comportant 347 femmes dont 84 ont eu au total 112 grossesses , la survie médiane est de 90 mois pour le groupe des femmes enceintes et de 52 mois dans l'autre groupe. Sur cinquante quatre survivantes à 10 ans, 22 appartiennent au groupe de femmes ayant eu au moins une grossesse pendant le cours de leur maladie. Enfin, ces mêmes auteurs précisent que la survie de 16 femmes ayant subi un avortement thérapeutique est sensiblement identique à celle des femmes ayant mené leur grossesse à terme.

HENNESSY et ROTTINO (66) quant à eux, ne discernent aucune différence dans la survie des deux groupes de maladies.

Mais ces données globales, toutes valables, qu'elles soient, ne tiennent compte, ni du stade d'extension de la maladie lors du bilan initial ni du type de traitement appliqué, ni même de la chronologie de la grossesse par rapport à la maladie.

Ainsi dans notre série :

a) Les stades d'extension lors du bilan initial :

Ne seront là, prises en considération que les femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses alors que leur maladie n'était pas encore traitée les autres ne différant en rien de sujets hodgkiniens "tout venant" quant à leur stade d'extension.

La comparaison , déjà évoquée, des tableaux 4 et 5, convient à ce propos :

α) Dans la série NT , il y a deux fois moins de stades I que dans la population hodgkinienne générale prise pour comparaison.

β) On trouve également dans cette série NT plus de stades II et de stades III, faisant évoquer , un déplacement , une translation vers les stades plus étendus pour les femmes hodgkiniennes et enceintes. Si l'on pouvait se permettre une expression arithmétique, nous écririons : (stade I + stades II), population LGM glakcle ≥ (stades II et stades III) femmes NT.

χ) Cette notion de déplacement vers les stades II et III, semblant être confirmée par le fait que chez nos femmes hodgkiniennes (de stade I et II) et enceintes, il y a une fois et demie, plus de formes B que de formes A (cf. tableau 6). On peut, en effet, suspecter nombre de stades II B d'être en fait des stades III non reconnus en l'absence d'une exploration chirurgicale systématique de l'abdomen , lors de la classification.

b) Qualité et durée de la survie :

α) Le pronostic :

Si l'on considère les résultats à 5 ans, pour les 40 Femmes de stade I et II de notre série, ayant eu une irradiation par grands champs on constate qu'ils sont identiques à ceux d'une population comparable (tableau 22). Population de 155 malades de stade I et II, traités de façon à peu près comparable (selon le protocole H1 65) et pour lesquels il n'a pas été noté de différence entre les deux sexes (138).

		40 femmes stades I et II ayant eu 1 ou plusieurs grossesses	155 malades Protocole H1 65 (134)
Résultats à 5 ans (analyse par la méthode actuarielle)	Survie	84 %	83 %
	Rémission complète persistante	68 %	70 %

Tableau 22

Quant aux stades III et IV, leurs effectifs dans notre série sont insuffisants pour que l'on puisse calculer un taux de survie valable selon la méthode actuarielle.

Si l'on examine distinctement l'évolution de la maladie dans les 2 groupes de femmes NT et T à l'exclusion du groupe de femmes ayant eu plusieurs grossesses avant et après traitement (NT + T), on peut faire les remarques suivantes (tableau 21) :

1°) Tous les décès sont survenus dans le groupe NT.

Dans notre série, comme dans celle de GOGUEL (58), les taux annuels de survie des femmes dont la grossesse s'est déroulée au cours de la maladie reconnue et traitée sont supérieurs à ceux des femmes dont la grossesse s'est déroulée avant tout traitement. Ce qui témoigne du rôle aggravant de la grossesse sur une maladie d non traitée évolutive.

2°) Sur les 4 rechutes observées dans la série T, trois sont antérieures à la grossesse, donc sans rapport avec elle et la quatrième est survenue chez une femme dont la radiothérapie avait été momentanément

interrompue par un avortement thérapeutique (cas n° 51).

On pourrait penser que le bon pronostic du groupe T tient à la sélection des cas où la grossesse a été autorisée. En fait, si le nombre d'avortements thérapeutiques de ce groupe est relativement important par rapport à la série de GOGUEL (13 sur 32 grossesses par rapport à 11 sur 82 grossesses) on doit noter que plusieurs grossesses ont été menées à terme très peu de temps après le diagnostic (cf. tableau 16) : Ainsi, quatre femmes dont la rémission complète datait de moins de 2 ans ont mené une grossesse à terme.

Sur le même plan, une femme dont la rechute datait de 2 années mena à terme une grossesse alors que la rémission de sa maladie était de qualité incertaine en raison d'anomalies biologiques persistantes (cas n° 50).

β Le risque de poussée évolutive :

Nous avons confirmé la fréquence des poussées évolutives contemporaines de la grossesse, lorsque celle-ci survient sur une maladie non encore traitée (cf : 1°) du paragraphe III de l'étude de la série NT) ; sans noter dans cette série, une plus grande fréquence des poussées en fin de grossesse ou dans le post-partum.

Encore que , dans un souci de clarté, nous ayions exclu du cadre des "poussées évolutives", la poussée initiale (c'est-à-dire les premières manifestations de la maladie de Hodgkin) il nous paraît intéressant de rappeler , à cet endroit, que 22 fois (sur 37 malades) la maladie s'est révélée pendant le cours d'une gestation (cf. tableau3).

Chez les malades traitées, le risque de reprise évolutive (ou plus exactement de rechute) semble lié, avant tout à la qualité de la rémission, En effet, dans la série des femmes traitées en1960 et 1967, GOGUEL (58) relève 22 reprises évolutives pour 42 grossesses dont plus d'un tiers chez des malades classées stades I et II , apparemment mises en rémission complète. Alors que, dans notre série, de femmes traitées entre 1967 et 1972, aucune reprise évolutive, imputable à la grossesse n'a été observée.

Cette différence pourrait être attribuée à trois ordres de fait :

1°) Meilleure évaluation du stade d'extension anatomique (grâce à l'introduction de l'emploi systématique de la lymphographie dans le bilan initial d'extension depuis 1963, 1964).

2°) progrès thérapeutiques, en particulier dans les méthodes de radiothérapie.

On peut, en effet, douter de la qualité de la rémission obtenue par les irradiations localisées qui étaient appliquées à la plupart des malades traitées avant 1965. On doit, de plus, souligner, qu'aucune reprise évolutive contemporaine de la grossesse n'a été observée chez des malades mises en rémission complète après une cobaltothérapie par grand champ.

3°) Evaluation moins arbitraire des circonstances dans lesquelles on peut autoriser une grossesse et des conditions qui doivent faire envisager son interruption. Mais aussi, recours systématique à des méthodes anticonceptionnelles dès le diagnostic posé avec information du couple quant aux impératifs de cette contraception. Ceci, grâce à une étroite collaboration avec les service de gynécologie obstétrique.

C) Facteurs propres à la grossesse, susceptibles de modifier le potentiel évolutif de la maladie.

En dehors du facteur retard (celui apporté par la grossesse aux explorations et au traitement) dont le rôle est très probablement prépondérant, on peut se demander dans quelle mesure, la grossesse elle-même peut influencer le cours d'une maladie de Hodgkin par le biais des modifications physiologiques qui l'accompagnent.

Actuellement, on ne dispose d'aucune donnée objective permettant d'incriminer un ou plusieurs facteurs. Tout au plus, peut-on remarquer que certaines poussées évolutives surviennent (et que certaines maladies se révèlent) en fin de grossesse ou dans le post partum , au moment où s'opèrent de grands changements hémodynamiques, endocriniens , immunologiques et mécaniques.

Dans cette maladie qui s'accompagne souvent d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (2) les modifications immunologiques contemporaines de la grossesse jouent peut-être un rôle important.

Plusieurs auteurs ont constaté chez la femme enceinte,une diminution de la transformation lymphocytaire en présence de phytohémagglutinine (43, 86, 112). Il existerait ainsi, un mécanisme immunologique qui pourrait favoriser la survie de la greffe foetale dans l'organisme maternel.

Cette dépression de l'immunité cellulaire est décelable , dès le début de la grossesse et s'accentue près du terme pour disparaître dans la première semaine du post partum.

Elle ne semble pas liée à une diminution du nombre de cellules T lymphocytes thymo-dépendants) circulants (25) ni à une altération intrinsèque des lymphocytes (63). Elle pourrait alors être en rapport avec un ou plusieurs facteurs sériques ayant un effet immunodépresseur (hormones ? , anticorps bloquants ? protéines foetales ou placentaires ?) ; d'autant que le sérum de femme enceinte est capable de réduire la transformation lymphocytaire d'une femme témoin en présence de P.H.A. et en culture mixte (76, 112).

constatations font envisager la possibilité d'un risque accru de malignité pendant la grossesse.

Nous voilà en tous points loin de GEMMEL qui , en 1923, évoquait le rôle "améliorant" des oestrogènes sur la maladie de Hodgkin. (55).

d) Attitude proposée vis-à-vis des grossesses chez les femmes atteintes de maladie de Hodgkin :

Elle découle de l'analyse des faits observés, analyse qui peut se résumer aux constatations suivantes :

- une grossesse survenant sur une maladie de Hodgkin non traitée, aggrave le pronostic maternel et constitue un obstacle formel aux explorations et aux traitements dont la rigueur conditionne l'espérance de guérison, ou du moins, de mise en rémission complète.
- une grossesse survenant au cours d'une maladie de Hodgkin localisée,correctement traitée, ne comporte pas de risque si elle survient au moins 2 à 3 années après la fin d'une période évolutive

Un délai minimum de 2 ans après l'obtention d'une rémission complète nous paraissant raisonnable dans la mesure où la majorité des rechutes observées dans la maladie de Hodgkin survient dans les 2 années qui suivent l'obtention de la rémission complète. Dans les formes diffuses , il est prudent de fixer un délai minimum de 4 ans , en particulier pour les malades n'ayant pas bénéficié d'une association chimiothérapie plus radiothérapie.

Le problème est alors, de savoir si l'on peut, sans risque , interrompre le traitement d'entretien en cas de rémission complète par la seule polychimiothérapie.

Ces différentes données conduisent à recommander l'interruption thérapeutique de la grossesse lorsqu'elle est reconnue avant la fin du 4e mois dans les circonstances suivantes :

- maladie de Hodgkin non encore traitée
- maladie de Hodgkin connue, traitée , en rémission incomplète ou en rechute
- maladie de Hodgkin connue, traitée de façon correcte, en rémission complète
  - depuis moins de 2 ans pour une forme localisée (stade I ou II)
  - depuis moins de 4 ans pour une forme étendue (stade III ou IV)

Au-delà de ces délais (2 et 4 ans), il semble que l'on puisse autoriser une grossesse si l'on se sent le droit d'interrompre tout traitement d'entretien afin de ne pas prendre de risque supplémentaire vis-à-vis de l'enfant.

Lorsqu'on se trouve en présence d'une maladie de Hodgkin évolutive, traitée ou non, chez une femme enceinte de plus de 4 mois, il faut envisager d'attendre la viabilité de l'enfant pour mettre un terme à la grossesse vers le 7e , 8e mois, par un accouchement ou une césarienne prématurés.

Il ne s'agit là, bien entendu, que d'une ligne de conduite fondée sur des données ayant une valeur statistique et non individuelle. La décision devant, en dernier ressort, être envisagée en fonction de chaque cas particulier (désir de la malade notamment).

Alors, un traitement d'attente peut s'imposer d'urgence (compression médiastinale ; forme très évolutive) : corticothérapie , Vinblastine ou radiothérapie à visée décompressive seront choisis dans ces cas extrêmes.

e) Le problème de la contraception :

Le recours aux méthodes anticonceptionnelles doit être fortement recommandé aux jeunes femmes atteintes de maladie de Hodgkin.

Nous avons vu que, l'acceptation de mesures contraceptives par le couple suppose une information convaincante et une collaboration étroite avec le service de Gynécologie - Obstétrique.

Etant donné sa facilité d'emploi, c'est la contraception hormonale qui est le plus souvent recommandée. De plus, elle a l'avantage de ne pas avoir à laisser en place un matériel pouvant être à l'origine d'infections ou de métrorragies, sur ce terrain tout de même fragilisé.

Mais à l'opposé, il nous faut bien reconnaître, que nous exposons peut-être ces malades à un éventuel retentissement de cette imprégnation hormonale sur le cours de la maladie.

De plus, certains auteurs (60) ont accusé "la pillule " de déprimer l'immunité.

En fait, nous n'avons pas l'impression d'un effet quelconque de cette méthode largement employée depuis plusieurs années sur l'évolution de la maladie de Hodgkin.

Sous couvert d'une bonne acceptation et d'une surveillance gynécologique régulière, ses avantages, déjà évoqués, nous paraissent une garantie d'efficacité.

B - PRONOSTIC FOETAL

Dans le cadre de l'association grossesse - maladie de Hodgin, le foetus est exposé à deux risques qui déterminent son pronostic :

a) Un risque lié à la maladie proprement dite, la maladie de Hodgkin se transmet-elle in utéro ?

b) Un risque lié au traitement de l'hémopathie, dont les diverses thérapeutiques pourraient retentir sur l'organisme foetal.

A) Risque lié à la maladie :

1) Transmission in utéro de l'hémopathie :

a) Faits cliniques rapportés :

Pour autant que nous en soyons informés (interrogatoire de la mère lors des visites systématiques de contrôle), aucun des 51 enfants vivants, issus des grossesses colligées, n'a présenté de maladie de Hodgkin jusqu'à présent. L'aîné de ces enfants a maintenant 10 ans.

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé que peu de faits précis : CAPIZZI , dans son article sur les cancers hématologiques au cours de la grossesse (26), cite deux auteurs anglo-saxons (12), (19), qui auraient

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé que peu de faits précis : CAPIZZI, dans son article sur les cancers hématologiques au cours de la grossesse (26), cite deux auteurs anglo-saxons (12), (19) qui auraient relevé dans la littérature mondiale entre 1862 et 1963, respectivement 9 et 24 cas de transmission d'un cancer de la mère au foetus. Avec le mélanome, c'est la maladie de Hodgkin qui est le moins rarement incriminée . En fait, les métastases étaient souvent limitées au placenta, le foetus n'étant atteint que dans 8 cas.

KASDON (77) signale 3 cas de possible transmission d'une maladie de Hodgkin de la mère à l'enfant, décrits par des auteurs germaniques.

- Celui de PRIESEL et WINKELBAUER (111) concernant un nourrisson de 4 mois 1/2 sans étude du placenta.
- Celui de Von BRAITENBERG (146) (nourrisson de 1 mois ; placenta normal), très discutable en fait, car le Hodgkin de la mère n'était pas clairement établi.
- Celui , enfin de LUETKENS (88) survenant chez un enfant de 33 mois dont la mère décèdait de son Hodgkin deux mois après l'accouchement.

β) Notions anatomo-pathologiques :

Nous avons déjà signalé le peu de renseignements obtenus pour notre série dans ce domaine.

La revue de livres ayant trait à l'étude des placentas (13), une communication personnelle (126) et les rares articles publiés sur ce point, nous portent fermement à croire deux éléments :

I - L'utérus et le placenta ne sont qu'exceptionnellement atteint par le processus lymphogranulomateux malin.

II - Il n'existe aucune preuve de transmission transplacentaire de la maladie de Hodgkin à notre connaissance.

CAPIZZI (26) est beaucoup plus formel ; se référant à 2 travaux expérimentaux (16), (81), il affirme que le placenta est une banière effective contre la transmission d'une affection maligne de la mère au foetus

KASDON (77) après une étude personnelle de 2 cas où les placentas s'avèrent histologiquement normaux reste prudent en énonçant que le problème de cette transmission sera considéré comme une possibilité.

2 - Influence sur la durée de gestation :

a) Les fausses couches spontanées :

Sur les 73 grossesses de notre série, 2 seulement se sont terminées par une fausse couche spontanée.

Rappelons qu'une fois, il s'agissait d'un utérus à stérilet (cas n° 43) avec un avortement thérapeutique antérieur puis une grossesse avec accouchement prématuré ultérieur à cette fausse couche.

Nous avons déjà évoqué la possibilité d'une affection gynéco-obstétricale autonome chez cette femme.

La seconde, concerne une femme sous Vinblastine d'entretien (cas n° 31). Cet avortement venant après 2 grossesses normales pré-thérapeutiques. Ainsi donc, la responsabilité de l'hémopathie proprement dite, ne peut -elle être objectivement incriminée dans nos 2 cas.

GOGUEL, dans son mémoire original (58) en relève 8 (sur 82 grossesses) dont 2 , chez la même malade, semblent liées à l'injection de Vinblastine . Une troisième pouvant être en rapport avec une irradiation lombo-iliaque. Trois fausses couches seulement ont accompagné les signes initiaux de la maladie (mais on sait que des signes généraux , telle une hyperthermie peuvent être eux-mêmes à l'origine de tels accidents).

Dans la littérature, les avis sont univoques :

- "la proportion d'avortement spontanée chez les femmes hodgkiniennes est quasiment identique et non supérieure à celle rapportée pour toutes les grossesses (8 à 10 %) " (26, 52, 54, 77, 100, 134).

Notre étude se trouve donc ainsi, parfaitement en accord avec cette notion, selon laquelle la maladie de Hodgkin n'est pas génératrice d'avortement spontané.

β Les accouchements prématurés :

La totalisation des résultats exprimés dans les tableaux 9 et 16, fournit les chiffres globaux des accouchements effectués par les 54 femmes de notre série (tableau 23).

Ainsi, sur 52 accouchements, 7 sont survenus avant la 36e semaine. Leur terme a été :

- 8 mois dans 5 cas
- 7 mois 1/2 dans 1 cas (cas n° 43)
- 6 mois dans 1 cas. (cas 33).

		Accouchements	
		A terme	Prématurés
Voie	Normale (VN)	42	4
	Césarienne ♂	3	3

Tableau 23

i - Nous avons vu que l'enfant né au 6e mois était un mort-né ; cet accident s'inscrit dans les suites opératoires d'une intervention abdominale pour iléus du grêle par agglutination . Cette occlusion survient 2 ans après une première intervention abdominale pour splénectomie pré-radiothérapique ; laquelle splénectomie fut suivie , un mois plus tard d'une cobaltothérapie lombaire. S'il est légitime d'établir une relation de cause à effet, entre la première et la seconde intervention, on peut également s'interroger sur la responsabilité de l'irradiation lombaire dans le déterminisme de cet accident. Ainsi, bien que de façon indirecte, peut-on relier la maladie de Hodgkin et l'accouchement prématuré dans ce cas particulier.

i i - Nous avons également déjà discuté de cette naissance à 7 mois 1/2 (cas n° 43) . Pour laquelle nous avons pensé devoir incriminer un problème purement gynéco-obstétrical plutôt que la maladie de Hodgkin à proprement parler.

iii - Sur les 5 autres prématurés :

. Deux sont nés de mère sous Vinblastine (diagnostic étant posé pendant la seconde moitié de leur grossesse ; reçoivent des injections hebdomadaires ou bimensuelles jusqu'à leur accouchement) :

- par césarienne dans un cas (cas n° 37)
- par voie naturelle dans l'autre (cas n° 3)

. Un a été extrait par césarienne au 8e mois, chez une femme dont le diagnostic étant également posé pendant la seconde moitié de la grossesse, le bilan d'extension devait être dressé le plus rapidement possible (cas n° 20).

. Un quatrième, également né par césarienne a pour mère cette femme qui a reçu une polychimiothérapie pendant ses premières semaines de gestation (cas n° 42).

. Le cinquième est né par voie naturelle chez une femme n'ayant pas encore été traitée (cas n° 42).

Ainsi, sur les 5 autres prématurés, seul ce dernier cas pourrait être directement lié à l'évolution d'une lymphogranulomatose maligne.

Au total, la prématurité n'est pas exceptionnelle. Quand même serait-elle peu importante (3 à 6 semaines). Elle est liée à la maladie de Hodgkin de façon essentiellement indirecte car iatrogène (nécessités thérapeutiques ; conséquence possible et à distance de splénectomie), surtout en rapport avec son traitement.

B) Risque lié aux traitements de la maladie :

Les moyens thérapeutiques actuellement utilisés dans le traitement de la maladie de Hodgkin exposent l'organisme foetal qui, évolue sous leur imprégnation éventuelle à un triple risque : malformatif, toxique et génétique. Tous trois, étant susceptibles de se combiner entre eux plus ou moins.

1°) Faits observés ; à propos de notre série et des données de la littérature :

∝) Dans notre série, nous avons relevé :

. 1 mort-né au 6e mois (cf supra)

. 1 méningite néo-natale mortelle (Vinblastine en début de grossesse).

. 1 hydrocéphalie (Vinblastine en début de grossesse).

Soit donc 3 complications sur 52 semaines.

β) Dans la série de GOGUEL (58) , sur 62 naissances, ont été remarqués :

. 1 mort-né avec problème mécanique chez la mère (rupture utérine)

. 2 décès à la 36e heure

. 1 syndrome de Turner (cas de 2 jumelles dont l'autre est mosaïque xx/ x8 dans les cellules cutanées) mais monomorphe xx dans les cellules cutanées).

Concernant cette anomalie morpho-génétique , l'auteur signale que la mère avait reçu 3 ans auparavant, une irradiation axillaire conventionnelle. Ce délai innocente-t-il tout à fait les radiations ionisantes ? (la radiothérapie conventionnelle , à faible voltage, entraîne une grande diffusion interne (10)).

γ) HENNESSY et ROTTINO (66) rapportent 9 grossesses normales sans complication foetale, alors qu'elles reçurent une radiothérapie (8 fois) ou une chimiothérapie (1 fois : Triéthylénémélamine) pendant le premier trimestre.

δ) GAUTIER et TESTE (54) décrivent 2 observations de femmes ayant mis au monde des enfants normaux.

L'observation n° 1, concerne une femme, chez qui la conception suit d'extrêmement près une 6e et dernière cure de polychimiothérapie type H2 et qui, de surcroît, recevra 4 mg de Vinblastine intra-veineux dans le cours du premier mois de grossesse.

La seconde observation concerne une femme qui recevra 4 injections de ce même alcaloïde, à partir du 7e mois, l'accouchement surviendra prématurément , 2 jours après la 4e injection.

ε) WELLS et coll. (148) rapportent, quant à eux, l'observation d'une jeune femme de 19 ans qui a reçu de la Méthyl Hydrazine durant les 5 premières semaines de sa gestation. Ce qui n'empêchera pas la venue au monde, à terme, d'un enfant mâle normalement constitué. Dans ce même article, les auteurs dressent un tableau regroupant une douzaine de références d'où l'on peut constater l'absence de malformations chez des enfants dont la mère avait reçu du T.E.M. ou de la Vinblastine pendant la grossesse par

opposition à l'effet tératogène net du Cyclophosphamide.

f) Si dans nos protocoles, cette moutarde à l'azote de la série cyclique, n'est pas utilisée, il n'en va pas toujours de même pour d'autres auteurs. C'est ainsi, que LACHER et GELLER (83) citent le cas d'une jeune femme (stade III non antérieurement traité), qui reçut à partir du 5e mois 230 mg de Cyclophosphamide en 3 fois et de la Vinblastine en intra-veineux. Sa grossesse se termina par une césarienne à terme qui mit au monde un enfant mâle sans aucune anomalie. Ce qui fait conclure aux auteurs :

- " Ce cas illustre (....) le fait qu'aucune anomalie foetale importante n'a été rencontrée dans les cas où les chimiothérapies n'étaient seulement utilisées qu'après le premier trimestre de gestation".

Cette précision chronologique est essentielle. Le premier trimestre est celui de l'organogénèse foetale et celui où s'établore sa morphogénèse. Une drogue (ou des radiations ionisantes) agissant à cette période exprimera ainsi tout son génie tératogène sur une "oeuvre foetale" en voie de construction.

C'est ce que démontre l'article de TOLEDO , HARPER MOSER (141) qui rapporte le cas d'une jeune femme traitée par Cyclophosphamide dès le second mois de sa grossesse. Au 5e mois, sera provoqué un avortement qui fera apparaître un foetus mâle, porteur d'une double malformation consistant en une absence de tous les orteils et en l'existence d'une artère coronaire unique.

h) Enfin, il faut retenir 2 articles relatifs à la Vinblastine. ARMSTRONG et coll. (4) d'une part, ROSENZWEIG, CREWS et HOPWOOD (127) d'autre part, rapportent chacun un cas de grossesse normale avec nouveau-né normalement constitué alors que les mères avaient reçu de la Vinblastine en quantité non négligeable (per os et en intra-veineux), notamment pendant le premier trimestre de leur grossesse.

2 Discussion :

a) Sur les drogues employées dans nos chimiothérapies :

Par ordre de fréquence, c'est au sulfate de Vinblastine (antimitotique d'action fusoriale) que nous avons été confrontés en premier lieu.

Les travaux expérimentaux effectués à son propos sur plusieurs types d'animaux de laboratoire sont unanimes à reconnaître l'effet tératogène de cet alcaloïde de la pervenche (35, 44, 92, 103). Encore que les doses toxiques puissent varier du simple du décuple, selon les espèces étudiées (4).

Dans la série, qui fait l'objet du présent travail, 16 femmes (18 grossesses) ont reçu des injections intra-veineuses de ce produit pendant une partie de leurs grossesses (de 1 à 8 injections de 10 mg chacune).

A - Deux femmes, chez qui le diagnostic fut fait pendant la seconde moitié de leur grossesse, reçurent du VLB en fin de grossesse.

- cas n° 3 : 8 injections (7e et 8e mois) : accouchement au 8e mois par voie normale
- cas n° 37 : 7 injections (5e, 6e, 7e, 8e mois) : césariennes au 8e mois

B - Quinze femmes,* en reçurent pendant les premières semaines, leurs grossesses se terminèrent selon :

- accouchement : 7 fois (cas n° 32, 34, 36, 44, 46, 47 deux fois)
- fausse couche spontanée : 1 fois (cas n° 31)
- avortement thérapeutique : 8 fois (cas n° 29, 33, 35, 37, 40, 43, 48, 54)

i - C'est parmi les enfants nés de ces 7 accouchements que l'on retrouve deux des trois problèmes chez l'enfant. Si l'étiologie infectieuse de la méningite néo-natale (cas n° 44) est indiscutable, le problème de l'hydrocéphalie (cas n° 46) peut également avoir sa solution dans ce domaine Il s'agit, en effet, d'une hydrocéphalie communicante donc par anomalie de résorption du liquide céphalo-rachidien. Or, c'est là , un type de séquelle post-encéphalitique décrit à propos d'infections foetales in utéro.(30).

* Une femme (cas n° 37) mena 2 grossesses sous VLB, produit qu'elle reçut en fin de grossesse pour sa première et en début pour la seconde.

Aussi, sans pouvoir éliminer de façon indubitable , une action malformative de la Vinblastine, devrions-nous, plutôt envisager, à la suite de nos deux cas, l'existence possible d'une diminution nette des capacités de défense de l'organisme foetal induite par ce produit contre une agression microbienne.

Les cinq autres enfants, nés de ces 7 accouchements dont 2 chez la même femme, sont normaux et à rapprocher des ca semblables de GOGUEL (9 sur un total de 10 nouveaux-nés vivants de mères ayant reçu de la Vinblastine) (58), de ROSENZWEIG (127) et d'ARMSTRONG (4).

Pour ces sept enfants, la Vinblastine administrée en début de grossesse , n'a pas du tout modifié la durée de leur vie intra-utérine. On peut par contre, s'interroger sur le rôle de ce même produit, administré en fin de grossesse, sur le raccourcissement de la gestation. De nos deux cas, l'un a été artificiellement raccourci (césarienne) ; l'autre (cas n° 3) pourrait étayer une telle opinion tout comme l'observation n° 2 de GAUTIER et TESTE (54) et une de nos observations récentes qui ne figure pas dans ce travail.

ii - L'avortement spontané (cas n° 31) est remarquable car il survient après 2 grossesses normales contemporaines d'une maladie de Hodgkin non diagnostiquée et non traitée.

La fausse couche survient au 4e mois ; le VLB avait été administré mensuellement pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Ce cas est à rapprocher de 2 autres pour lesquels GOGUEL (58) incrimine la Vinblastine et à l'article de John McLEAN MORRIS et coll. (92) sur le plan théorique , expérimental toute réserve faite bien entendu sur la différence qu'il doit exister entre les différentes espèces dont l'espèce humaine).

Mais, il faut à ce propos, se souvenir que 8 à 10 % des grossesses normales se terminent par un avortement spontané (proportion identique pour une population de femmes normales et une population de femmes hodgkiniennes ; cf. supra).

Deux autres types de chimiothérapie se sont trouvés être employé pendant la grossesse :

. une femme dont la maladie de Hodgkin fut reconnue au 6e mois de sa grossesse, pendant 3 mois, a reçu, une dose quotidienne de

30 mg de Prednisone*. L'accouchement se passa normalement et l'enfant ne présentait, à la naissance, aucune malformation (pas de bec de lièvre notamment) (cas n° 28). Son évolution immédiate n'a pas fait craindre de problème hormonal surrénalien.

. Nous avons déjà vu, le cas de la seconde femme qui recevra une induction de protocole H_4 alors qu'elle est enceinte de 3 semaines et du Chlorambucil per os pendant 15 jours au 3e mois (cas n° 42). La césarienne pratiquée au 8e mois , mettait au monde un enfant normal.
Mais Thio-Tépa et Chloraminophène sont deux agents alkylants donc d'action radiomimétique. Le délai d'apparition d'une action mutagène pouvant être très long, seul l'avenir (et la surveillance de l'enfant) pourra permettre d'apprécier leur innocuité véritable.

. Nous n'avons pas été confronté avec un traitement comportant des antimétabolites (6 Mercaptopurine; Acide amino-méthyl-folique).

(3) Sur les radiations ionisantes :

C'est le risque mutagène qui, dans le domaine des irradiations est principalement encouru par les foetus. Il n'est cependant pas le seul (risque malformatif ; prisque léthal).

STERNGLASS (133) estime que chaque 17 milliroentgens (soit 15,81 millirads) reçus par le foetus augmente de 1 % le taux de mortalité. Or, un cliché expose à une valeur moyenne de 300 milliroentgens (279 millirads) et une exposition radiothérapeutique extra-abdominale par haute énergie et avec protection de l'abdomen peut fournir, à l'abdomen, par diffusion, jusqu'à 35-40 rads (irradiation ovarienne et irradiation utérine d'autant plus grande que l'utérus gravide remonte plus haut dans le cas d'une irradiation sus-diaphragmatique).

* produit que l'on sait passer la barrière placentaire (96)

Concernant les malformations non léthales imputables aux rayonnements, les plus souvent décrites sont d'ordre céphalique :

- microcéphalie (59), dont ROLAND et WEINBERG (124) rapportent 1 cas pour une irradiation de 35 rads.
- hydrocéphalie (59) (celle survenue dans notre série n'est certainement pas à rapprocher car la cobaltothérapie était bien antérieure à la conception).

Ainsi, sur le plan des conséquences immédiates (risques malformatif et léthal) la présence d'un foetus contrindique bien évidemment toute irradiation thérapeutique abdominale. L'avortement thérapeutique a, là, une indication toute justifiée (100).

Quant aux conséquences retardées, voire lointaines, le risque mutagène des radiations ionisantes (et des drogues à action radiomimétiques) nous fait envisager le problème de la période post-natale . Quand même, le nouveau-né apparaît macroscopiquement normal, bien constitué et que sa courbe staturo-pondérale est satisfaisante, le risque leucémigène (en temps que risque mutagène) existe et persiste (32, 33, 45). Seule, une surveillance longue, patiente et attentive pourrait en apprécier l'importance effective.

Dans notre série, une seule femme était enceinte alors qu'elle subissait une cobaltothérapie sus-diaphragmatique (cas n° 51) . Ce fut, une indication d'avortement thérapeutique.

C) Conclusion :

Le risque foetal au cours d'une maladie de Hodgkin, semble presque uniquement lié aux traitements, en considérant :

A - que la maladie ne se transmet pas à travers le placenta

B - que la prématurité , si elle n'est pas rare (7 fois sur 52 naissances dans notre série) est le plus souvent liée de façon indirecte à la maladie de Hodgkin (césariennes ; responsabilité possible de certaines drogues) par le biais de son traitement.

C - que le risque lié aux divers procédés et associations thérapeutiques et aux explorations radiologiques est théoriquement certain et parfois exprimé dans la pratique.

L'étude de notre série ne nous a pas permis d'en apprécier la juste valeur dans la mesure où de nombreux avortements thérapeutiques ont été effectués et dont on ne possède aucun document anatomo-pathologique.

Nous terminerons en rappelant :

- l'importance du facteur chronologique de l'âge du foetus, quant au rôle néfaste d'une thérapeutique.
- La tolérance foetale apparente vis-à-vis de la Vinblastine qui nous semble pouvoir être utilisée avec un moindre risque lorsqu'une thérapeutique d'urgence s'impose dans la deuxième moitié de la grossesse.

C - RETENTISSEMENT DES TRAITEMENTS SUR LA FERTILITE DES SUJETS HODGKINIENS

Un problème très important se pose chez les sujets hodgkiniens des deux sexes. Celui de leur possibilité de reproduction alors qu'ils ont, pour bon nombre d'entre eux, l'espoir d'une longue survie.

Il est, en effet, souvent difficile d'apporter une réponse individuelle aux souhaits s formulés par un couple dont l'un des partenaires est atteint d'une maladie de Hodgkin et qui désire avoir une descendance.

Ce problème n'est pas directement lié à l'entité morbide elle-même. Différentes séries, dont celle qui fait l'objet du présent travail sont là pour en témoigner. Par contre, il se rattache de façon étroite et directe aux effets indésirables des thérapeutiques sur les gonades ; effet mieux connus chez la femme que chez l'homme.

I - Retentissement de la radiothérapie sur les gonades :

a) Gonades chez la femme :

Les irradiations sus-diaphragmatiques ne diminuent pas les possibilités de grossesse. Mais, quelle que soit la rigueur de la protection, nous avons vu que les ovaires reçoivent de 30 à 40 rads par diffusion interne (en cas de cobaltothérapie habituelle). Considération qui amenait MELVIN H. BECKER à préconiser l'emploi d'un émetteur de très haute intensité (10).

A l'opposé, dans les irradiations sous-diaphragmatiques en Y inversé la castration est obligatoire , car les ovaires se trouvent inclus dans les champs d'irradiation ; 300 rads délivrés en 3 jours étant habituellement suffisants pour induire une ménopause artificielle (7). La dose reçue par les ovaires lors d'une irradiation par champ lombaire D_{12} L_1 est estimée entre 400 et 600 rads. Des essais de protection ont été réalisés dans l'intention de conserver au minimum, la fonction hormonale et de permettre à ces femmes d'avoir des menstruations. Nous discuterons de deux de ces essais.

α) L'Oophoropexie :

Elle consiste à transposer chirurgicalement les ovaires en situation ectopique. Les gonades sont ainsi fixées à la face postérieure de l'utérus, leur nouvelle position pouvant être radiologiquement repérée grâce à la mise en place de clips métalliques.

Peu de documents font état des résultats d'une telle intervention. BAKER et coll. (7) rapportent 8 observations de femmes hodgkiniennes de moins de 35 ans ayant subi une oophoropexie avant l'irradiation en Y inversé. Quatre d'entre elles ont une aménorrhée persistante depuis 2 à 4 ans , une a des cycles irréguliers, deux ont des règles normales, et une a vu réapparaître ses règles après 2 années d'aménorrhée et a même accouché d'un enfant normal 6 ans après l'irradiation.

Dans l'expérience de RAY et coll. (119) , 12 femmes sur 22 ayant subi cette intervention ont conservé leurs règles après la radiothérapie ; l'une d'elles ayant même eu une grossesse normale depuis.

Ainsi, par cette méthode, les chances de préserver la fonction hormonale ne sont pas négligeables. La survenue d'une aménorrhée au décours de l'irradiation, n'impliquant pas qu'elle soit définitive.

Certains échecs de cette méthode, peuvent s'expliquer par un lachage de suture en particulier, si l'irradiation n'est faite que plusieurs mois après la pexie ovarienne.

Finalement, il paraît souhaitable d'après les données recueillies, d'envisager systématiquement l'oophoropexie lorsqu'une irradiation en Y inversé s'impose chez une jeune femme ou une petite fille. Cette pexie pouvant être réalisée à l'occasion d'une laparotomie avec splénectomie . Quant au nombre d'ovaires à transplanter, l'attitude de BAKER et coll. (7) est la suivante : transposition des 2 ovaires si la laparotomie découvre des

localisations spécifiques, macroscopiques, ganglionnaires ou spléniques ; transposition d'une seule gonade quand la laparotomie est "macroscopiquement "blanche" et qu'aucune irradiation sous-diaphragmatique n'est prévue dans l'immédiat.

β) Dans certains cas, il nous aparu possible d'essayer de préserver une fonction ovarienne en limitant l'étendue des territoires sous-diaphragmatiques irradiés à un champ lombaire allant de L_1 à S_1 ou à un champ lombo-iliaque n'intéressant qu'une seule branche de l'Y inversé.

Le tableau 24 indique lequel de ces types d'irradiation a été utilisé chez 13 femmes (qui toutes, ont eu une chimiothérapie associée) :

	Nombre de malades	présence de règles	Grossesses après traitement
Champ lombaire L_1 S_1 H_2 (3 cures) V.L.B.	5	3 (2 dossiers imprécis)	1 (A. Th.)
Champ lombaire L_1 S_1 H_2 (6 cures) V.L.B.	5	5	5 *
Champs en H_2 (6 cures) V.L.B.	3	1	0

Tableau 24

* Sur ces 5 grossesses :

- 3 ont été interrompues par avortement thérapeutique
- 1 s'est terminée par l'accouchement prématuré au 6e mois d'un mort-né (il s'agit de notre cas n° 33)
- 1 est en cours.

On peut remarquer que la fonction ovarienne a été préservée chez au moins 8 des 10 femmes ayant eu une irradiation lombaire (les deux autres femmes ont un dossier imprécis à ce sujet) et chez une seule des trois femmes dont un territoire iliaque avait été irradié.

En contre partie, il faut souligner, que 2 de nos malades ont rechuté dans le territoire iliaque non irradié ; ce qui condamne , à priori, l'attitude adoptée, malgré la sélection des cas.

b) Chez l'homme :

On dispose de fort peu de résultats concernant l'effet de la cobaltothérapie sur les testicules. Nous savons seulement, qu'au cours d'une irradiation sous-diaphragmatique typique, les testicules reçoivent une dose de 1200 à 2200 rads, dose que l'on peut estimer être stérilisante. Neuf malades du service, traités par cobaltothérapie en Y inversé, ont eu un ou plusieurs spermogrammes ; ceux-ci ont toujours montré :

- une azoospermie ou
- une oligospermie importante, un à 4 ans après la fin de l'irradiation.

Pour deux d'entre eux, le caractère secondaire de ces troubles est certain car ils étaient père de famille avant le traitement (tableau 25).

Parmi ces 9 hodgkiniens :

- 3 ont été traités par radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie d'entretien modeste (VLB mensuel).
- 6 ont reçu une forte polychimiothérapie avant ou après l'irradiation sous-diaphragmatique.

Ce qui, en définitive, ne permet pas de préjuger des conséquences respectives de l'une ou l'autre de ces méthodes thérapeutiques. Car, nous le verrons , les polychimiothérapies peuvent également être responsables d'azoospermie ; ce qui est probablement le cas pour un dixième malade (Monsieur HAS dont l'irradiation sous-phrénique n'a intéressé que le territoire lombaire D_{12} L_1 (dose reçue par les testicules dans ce type d'irradiation : 100 rads).

	au diagnostic	enfants avant traitement		irradiation sous-diaphragmatique et spermogramme	spermogramme
BAR...	39	2	Y inversé - VLB	2 ans (sous VLB)	Azoospermie
COL...	35	0	Mantelet - Y inversé	1 an	Oligospermie (40 % formes anormales)
CON...	33		H_2 (6 cures) Y inversé Mantelet (sans médiastin)	3 ans	Azoospermie
DEM...	25	0	H_2 (6cures) Mantelet puis Y inversé	1 an	Azoospermie
DUC...	23	0	Mantelet - VLB - H_2 (3 cures) - puis Y inversé	3 ans	Azoospermie
FUC...	21	0	Mantelet - Y inversé H_2 (6 cures) Chlorambucil et VLB	2 ans 1/2	Azoospermie
LED...	50		H_2 (3 cures) Chlorambucil Méthyl Hydrazine puis Y inversé	1 an	Azoospermie
SRO...	21	0	H_2 (6 cures) - Mantelet puis Y inversé	2 ans	Azoospermie
TAU...	48	3	Y inversé - VLB	4 ans	Azoospermie puis Oligospermie (25 % formes anormales)
HAS...	31		H_2 (6cures) - Mantelet puis CHAMP LOMBAIRE	1 an	Azoospermie

Tableau 25

II - Retentissement des chimiothérapies sur les gonades :

a) Chez la femme :

Il est de constatation courante que des agents antimitotiques entraînent fréquemment une aménorrhée. De durée variable, elle est parfois définitive avec signes de ménopause précoce et stérilité définitive.

MORGENFELD et coll. ont tout récemment publié un travail relatif à cette question (99).

Sur 13 femmes traitées par une polychimiothérapie comportant : Vinblastine, Méthyl Hydrazine et Chlorambucil, six ont une aménorrhée définitive. Leur étude détaillée (biologique, cytologique, histo-pathologique), révéla qu'elles étaient toutes de type périphérique (réponse négative à un test de privation oestrogéniques).

- " Ce qui suggèrerait que l'action des agents cytotoxiques sur l'appareil génital n'est pas limité aux gonades " .

Les mêmes auteurs constatent qu'il existe une relation franche et indiscutable entre les doses administrées et les modifications de la fonction ovarienne. C'est, peut-être, là un élément d'explication de la variabilité de durée de ces périodes d'aménorrhée.

Enfin, appuyé sur des preuves histologiques (épaississement de l'albuginée, péri-ovarite, fibrohyalinisation interstitielle, vascularite nécrosante, hémorragies, hémosidérose et disparition de l'appareil folliculaire), MORGENFELD et coll. concluent sur la similitude entre ces lésions induites par des doses importantes d'agents chimiothérapiques et celles d'une castration récente par irradiation ovarienne.

Cependant, l'aménorrhée peut être transitoire et la possibilité de grossesse après polychimiothérapie existe. Nous avons ainsi observé 7 grossesses chez 6 femmes. (cas n° 29, 33, 41, 42, 45, 50) après polychimiothérapie prolongée. Seule ou associée à une irradiation lombaire :

- 2 ont été menées à terme avec accouchement d'un enfant normal
- 1 a été césarisée au 8e mois (enfant normal)
- 1 s'est terminée au 6e mois par l'expulsion d'un foetus mort-né
- 3 se sont terminées par un avortement thérapeutique.

Ainsi, tant les polychimiothérapies, qui peuvent être suivies de grossesse, qu'une chimiothérapie d'entretien par Vinblastine (toutes les 3 ou 4 semaine) qui ne semble pas troubler la fertilité de façon notable, justifient des mesures contraceptives aussi longtemps qu'une chimiothérapie doit être poursuivie dans l'ignorance relative où nous sommes des effets de nombreuses drogues sur le développement de l'embryon humain.

b) Chez l'homme :

Nous commençons seulement à entrevoir l'effet des chimiothérapies sur la fertilité masculine.

Les spermogrammes que nous avons pu faire effectuer chez 5 malades ayant reçu une polychimiothérapie prolongée, ont tous montré une azoospermie (tableau 26). Azoospermie certainement secondaire dans 4 cas où les malades étaient père de famille avant le début de leur traitement.

On ignore encore, cependant si l'azoospermie post-radiothérapeutique ou chimiothérapique est définitive ; bien que la plupart des spermogrammes aient été faits 1 an ou plus après l'arrêt de toute thérapeutique.

Le contrôle effectué chez 2 malades, un an après le premier spermogramme :

- a confirmé l'azoospermie dans un cas
- a révélé une oligospermie sévère avec 25 % de spermatozoïdes anormaux dans l'autre cas.

On voit ainsi, que des contrôles systématiques répétés sont nécessaires pour pouvoir répondre à la question posée par la fertilité des hodgkiniens traités.

De même, pour savoir quelles sont les conséquences des chimiothérapies d'entretien (en particulier de la Vinblastine qui est le plus souvent utilisée) sur ce point précis.

Enfin, le risque de stérilité chez l'homme après radiothérapie sous-diaphragmatique ou polychimiothérapie doit faire envisager la mise en réserve du sperme avant tout traitement ("Banque de sperme"). Ceci en vue de fécondation ultérieure désirées, alors que ces types de traitement doivent être appliqués.

Nom	Age au diagnostic	Nombre d'enfants avant traitement	Traitement	Délai entre fin du traitement d'attaque et spermogramme	Résultat spermogramme
ARA... Philippe	42	3	H6 + réinductions	1 an (sous Méthyl Hydrazine et Chlorambucil)	Azoospermie
CAG... J. Claude	20	0	H2 (6 cures) - VLB	1 an (sous VLB)	Azoospermie
M R... Guy	35	1	H2 (6 cures) - VLB	1 an	en cours (azoospermie)
PHI... Marc	24	1	H2 (6 cures) -entretien	1 an (sous Méthyl- Hydrazine et Chlorambucil)	Azoospermie
PIE... Noël	23	1	H2 (6 cures) VLB Chlorambucil	4 ans	Azoospermie

Tableau 26

III - Le problème de la fertilité est étroitement lié à une autre question, déjà évoquée lors de l'étude du pronostic foetal.

Celle du risque génétique encouru par la descendance des sujets hodgkiniens traités selon les méthodes exposées et discutées.

En l'absence de toute réponse formelle , à l'heure actuelle, il paraît raisonnable d'informer le couple d'un risque théorique certain sans, pour autant en exagérer l'importance. De même, il paraît indispensable d'envisager une étude épidémiologique de la reproduction des sujets hodgkiniens en suivant de façon prolongée le devenir de leur descendance.

CONCLUSIONS

Dans ce travail qui s'est proposé d'étudier les interactions entre maladie de Hodgkin et grossesse, nous avons regroupé 54 observations de femmes hodgkiniennes ayant eu une ou plusieurs grossesses dans le cours de leur maladie.

La majorité de ces observations correspondant au recrutement du Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis à Paris (Professeur Jean BERNARD) pendant la période 1967 - 1972.

A - L'analyse des dossiers permet de confirmer qu'une grossesse survenant sur une maladie non traitée aggrave le pronostic maternel.

Par contre, si la rémission complète a été obtenue par un traitement correct, la grossesse n'entraîne pas de risque quant à l'évolution de l'hémopathie. Cela, sous réserve d'un recul minimum, sans incident, variable selon le stade d'extension initial.

Ces données conduisent :

1°) A recommander l'interruption thérapeutique de la grossesse lorsqu'elle survient sur une maladie non encore traitée ou pendant une rechute de maladie traitée, dont les exigences thérapeutiques sont impératives, compte-tenu des possibilités actuelles de guérison dans un pourcentage élevé de cas avec des chances d'autant plus grandes que la maladie est encore localisée.

2°) A faire accepter des mesures anticonceptionnelles aux jeunes femmes atteintes de maladie de Hodgkin ; notre préférence allant à la méthode de contraception hormonale, laquelle implique une collaboration étroite avec les services de gynécologie -obstétrique.

3°) A n'autoriser une grossesse qu'après un délai minimum de rémission complète de :

- 2 années pour une forme localisée
- 4 années pour une forme étendue en adaptant cette ligne de conduite à chaque cas particulier.

B - Les risques encourus par l'enfant sont liés aux thérapeutiques (cobaltothérapie et chimiothérapie) de façon quasi exclusive. Ils sont difficiles à apprécier, ce qui pose un problème très délicat lorsque la grossesse a débuté en période thérapeutique ou qu'un traitement d'urgence s'impose dans la seconde moitié de la grossesse.

En rapport avec ce problème, nous nous sommes particulièrement intéressés au Sulfate de Vincaleucoblastine, alcaloïde de la pervenche souvent employé dans nos observations.

C - L'augmentation de la durée de vie des sujets hodgkiniens qui sont, pour la plupart des sujets jeunes ayant l'espoir d'une vie normale, soulève une question de grande importance : celle de leurs possibilités de procréation.

Chez les malades traités, il existe un risque non négligeable de stérilité dans les deux sexes. Non seulement après radiothérapie sous-diaphragmatique (en raison des difficultés de protection des gonades) mais aussi après forte polychimiothérapie.

Si, chez la femme, une grossesse peut survenir après une aménorrhée prolongée induite par une chimiothérapie, chez l'homme, la constatation dans tous les cas rapidement énoncés d'une azoospermie, peut être définitive après polychimiothérapie massive ou cobaltothérapie en Y inversé, doit faire envisager la conservation du sperme (avant la mise en oeuvre de telles thérapeutiques).

En fait, le problème de la fertilité des sujets hodgkiniens, et du risque génétique induit par les traitements pesant sur leur descendance, ne pourra s'éclaircir vraiment, qu'à l'aide d'études épidémiologiques à long terme, sur la descendance des sujets atteints de maladie de Hodgkin.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau NT : Résumé des observations des 28 femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses avant traitement (non traitées).

Tableau NT + T : Résumé des observations des 9 femmes ayant eu des grossesses avant et après traitement.

Tableau T : Résumé des observations des 17 femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses après traitement (traitées).

Tableau n° 1 : Répartition des 54 malades selon leur série (T ; NT ; NT + T)

Tableau n° 2 : Répartition des 73 grossesses selon les 54 femmes.

Tableau n° 3 : Chronologie de la séquence grossesse - maladie de Hodgkin

Tableau n° 4 : Répartition des stades d'extension dans la série NT

Tableau n° 5 : Répartition des stades d'extension d'une population hodgkinienne globale.

Tableau n° 6 : Comparaison des formes A et B sur 3 populations.

Tableau n° 7 : Répartition des types histologiques dans la série NT

Tableau n° 8 : Répartition des grossesses de la série NT

Tableau n° 9 : Types d'accouchements dans la série NT

Tableau n° 10 : Résultats du traitement d'attaque dans la série NT (stades I et II)

Tableau n° 10bis: Expression actuarielle de la survie dans la série NT (stades I et II)

Tableau n° 10ter: Expression actuarielle des rechutes dans la série NT (stades I et II)

Tableau n° 11 : Résultats du traitement d'attaque dans la série NT (stades III et IV)

Tableau n°11bis : Expression actuarielle de la survie dans la série NT (stades III et IV)

Tableau n° 11 ter: Expression actuarielle des rechutes dans la série NT (stades III et IV)
Tableau n° 12 : Résultats globaux de l'évolution de la maladie de Hodgkin dans la série NT
Tableau n° 13 : Répartition des stades d'extension dans la série T
Tableau n° 14 : Résultat des types histologiques dans la série T
Tableau n° 15 : Répartition des grossesses dans la série T
Tableau n° 16 : Grossesses menées à terme dans la série T
Tableau n° 17 : Grossesses interrompues par Avortement thérapeutique dans la série T
Tableau n° 18 : Résultats du traitement d'attaque dans la série T (stades I et II)
Tableau n° 18 bis: Expression actuarielle de la survie dans la série T (stades I et II)
Tableau n° 18 ter: Expression actuarielle des rechutes dans la série T (stades I et II)
Tableau n° 19 : Résultats du traitement d'attaque dans la série T (stades III et IV)
Tableau n° 19 bis: Expression actuarielle de la survie dans la série T (stades III et IV)
Tableau n° 19ter : Expression actuarielle des rechutes dans la série T (stades III et IV)
Tableau n° 20 : Résultats globaux de l'évolution de la maladie de Hodgkin dans la série T

Tableau n° 21 : Synoptique de l'évolution des 54 femmes

Tableau n° 22 : Comparaison du pronostic global maternel avec une population correspondante (protocole H_1 65)
Tableau n° 23 : Type des 52 accouchements de notre série
Tableau n° 24 : Rapports entre fertilité et irradiations chez 13 femmes
Tableau n° 25 : Rapports entre fertilité et irradiation chez 10 hommes.
Tableau n° 26 : Rapports entre fertilité et polychimiothérapie massive chez 5 hommes.

LEGENDE COMMUNE AUX TROIS TABLEAUX

(NT - NT + T - T)

Récapitulatif des 54 observations
(p. 80 - 81 - 82)

S_1 : Splénectomie initiale

S_2 : Splénectomie second

R.C. : Rémission complète

R.I.C. : Rémission incomplète

A : Accouchement

A.T. : A terme

: Césarienne

V.N. : Voie naturelle

A. Th. : Avortement thérapeutique

F.C.S. : Fausse couche spontanée

F.C.P. : Fausse couche provoquée

G.E.U. : Grossesse extra-utérine

S.O. : Suites opératoires

: Rechute

	NOM	Age au dg	Gross. antér.	Date 1ers signes L.G.M.	Age de la gross.	Issue de la grossesse	Date dg délai/début
1	AZO... Solange	21	0	VIII-70	2 mois post Acc	A↓ - AT - VN	VI - 71 10 mois
2	BEC... Rosa	23	1	IX - 71	7emois	A↓ - AT - VN	VII - 72 10 mois
3	BEH... Clara	35	2	X - 69	5e mois	A↓ 8em - VN	XI - 69 1 mois
4	BEN... Denise	29	1	XI - 71	8e mois	A↓ AT - VN	III - 72 4 mois
5	BOU... Jacqueline	24	1	III - 70	6e mois	A↓ AT - VN	VI - 70 3 mois
6	BRE... enriette	39	7	II - 70	1er mois	A↓ AT - VN	I - 71 11 mois
7	CHA... M. Annick S1	17	0	IX - 71	2 mois	A. Th.	IX - 71 15 jours
8 bis	DES... Gabriella S2	28	1 2	VII - 67	3 mois avant FC	F.C.P. A↓ AT - VN	XII - 69 2 ans 5/12
9	FNT... Lilli	26	1	XI-68	15 jours post acc	A↓ AT - VN	II - 69 3 mois
10	GAU... Monique	26	1	XI - 71	8e mois	A↓ AT- VN	I - 72 2 mois
11	GOE... Eliane	30	1	1970	3e mois	A↓ AT - VN	VII - 71 1 an
12	GUE... Jacqueline	21	0	VIII - 66	1 an avant acc↓	A↓ AT - VN	VII - 68 2 ans
13	HAR... Nicole	19		XI - 65	7e mois	A↓ AT - VN	XII - 65 1 mois
14	LEG... Annie	22	0	IX - 71	1 mois post acc	A↓ AT - VN	XI - 71 2 mois
15	MAT... Marylène	26	0	1969	1 an avant acc↓	A↓ AT - VN	VII - 71 2 ans

Tableau NT

Stade au dg	TYPE histo.	TRAITEMENT INITIAL	Evolution LGM ss Traitement	ETAT LGM XII-72	RECUL au dg XII- 72
Bb	III	H2 - H6 - CCNU	RIC	RIC	1 an 6/12
b		H2 hors protocole	RC	RC	5/12
b	III	VLB - H2 - Mantelet	RC	RC	3 2/12
b	III	H2 (3 Cures) Mantelet VLB	RC		9/12
Bb	III	H2 - Mantelet - Y	Echec	DCD	2 6/12
Bb	III	H2	Echec	DCD	1 11/12
b	II	H2 - champs lombaire Mantelet	RC		1 3/12
b	II	H2 - Y Mantelet	RC	RC	3 ans
b	III	Rtx limitée - H2 sus-diaphragmatique	RIC rechute diffuse	en poussée	3 10/12
	III	H2 (3 cures) Mantelet VLB +1 cure H2	RC	RC	11/12
	Thymome Lgm	Mantelet - VLB	RC	RC	1 5/12
	Thymome I	H1	RC	RC	4 5/12
		H1	RC rechute H2	DCD	7 ans
	II	H2 - Mantelet	RC	RC	1 1/12
b	II	H2	RC	RC	1 4/12

Tableau NT

	NOM	Age au dg	Gross. antér.	Date 1ers signes L.G.M	Age de la grossesse	Issue de la grossesse	Date dg délai / dél
16	MET... françoise S1	29		IV - 70	15 jours après acc	A↓ AT - VN	V - 70 1 mois
17	MOR... Nicole	20	0	V - 69	1er mois	A. Th.	VI - 69 1 mois
18	MOR... Alberte	24		X - 65	7 jours post acc	A↓ AT - VN	I - 66 3 mois
19	PAN... Françoise	24	0	X - 65	3 mois post acc	A↓ AT - VN	XII - 65 2 mois
20	PHI... Arlette	29	2	X - 66	5 mois	A↓ 8e m. ♂	VI - 67 8 mois
21	POI... Annie	23	0	X - 71	1 an avant acc	A↓ 8e m. VN	X - 72 1 an
22 bis	PUA... Etiennette	35	5 6	1963	8 mois	A↓ AT - VN A↓ AT - VN	III - 66 3 ans
23	RAF... Nicole	39	4	IV - 68	7 mois	A↓ AT - VN	I - 70 1 an
24	RIC... Danièle	25	1	XI - 71	7 mois	A↓ AT - VN	V - 72 6 mois
25	ROU... Jeanine	23	1	1963	1 an avant acc	A↓ AT - VN	II - 66 3 ans
26 Bis	SCA... Marie S2	29	3 4	XII - 68	3 mois avant interrup.	Interv. pour G.E.U. A. Th.	XII -69 1 an
27	VAN... Colette	42	3	VI - 68	5e mois	A↓ AT - VN	XI - 68 5 mois
28	VEY... Danièle	39	3	III - 65	4e mois	A↓ AT - VN	VIII - 65 5 mois

Tableau NT (suite)

ade au dg	TYPE Histo.	TRAIT MENT INITIAL	Evolution LGM sans traitement	ETAT LGM XII- 72	RECUL au dg XII - 72
Bb	II	H2 (3 cures - Mantelet VLB	RC	RC	2 7/12
Aa	III	Mantelet - VLB + 1 cure H2	RC	RC	3 6/12
Bb	II	H1	RC	RC	7 ans
Ab	II	H1	RC	RC	7 ans
Bb	III	H1	RC		5 6/12
Bb	II	H2	RIC	RIC	2/12
Bb	II	H1 - H2 - TEM	RC et 2 rechutes ♂♂ puis diffuse	DCD	6 9/12
Ab	III	Mantelet - VLB + 1 cure H2	RC	RC	3 ans
Bb	II	H2 - Mantelet	RC	RC	7/12
		H1 - H4	RIC Rechute	RC	6 10/12
Bb		- chimio. - radioth. - H2 inhabituelles	RIC Rechute	DCD	3 ans
Bb	III	H6	RC	RC	4 ans
Ab	I	Cortancyl H1 - H2	RC et Rechute	DCD	7 4/12

Tableau NT (suite)

BIS	NOM	Age au dg	Gross. antér.	Date des 1ers signes de LGM	Grossesses sur LGM non traitée		Date dg délai	Stade au dg	Ty his
					Age de gross. au début LGM	Issue			
29	BAY... Bernadette	22	0	II - 67	4e mois	A → AT-VN	VII-67 6 mois	I_1 Bb	
30	CHA... Françoise	24		IV- 66	5e mois	A → AT-VN	XI- 66 7 mois	II Bb	IV
31 ter	CRE... M. Louise	29	0 1	XI - 63	1er mois	A → AT-VN A → AT-VN	X - 65 2 ans	I_o Aa	
32	LEO... Christiane	26	0	1968	2 ans 1/2 avant acc	A → AT-VN	IV- 71 3 ans	II Ab	II
33 ter	MAU... Danièle S_2	20	1	IV - 68	7 mois	A → AT- VN	IX - 68 5 mois	III Bb	II
34	MER... Annie	25	0	I - 68	10 jours post - acc	A → AT - VN	II - 68 1 mois	II Bb	III
35	PAG... Geneviève	24		VIII-66	1 an avant acc	A → AT-VN	IX-67 1 an	II Bb	II
36	ROU... Françoise	20		XII- 64	4e mois	A → AT - VN	VIII -65 8 mois	II Bb	IV
37	ZUN... Michèle	22	1	I - 68	2 e mois	A → 8e mois	IV - 68 3 mois	I_1 Aa	II

tion / ement	Grossesses sur LGM connue, traitée — Date de début	Recul / dg	Etat LGM Traitement en cours	Evolut.	Issue	Incidents ultér.	Etat LGM en XII-72	RECUL au dg
nute amps lomb. 2 (3 cures)	VI-69	1 an 10/12	R.I.C. - sort de Rtx - sous VLB	nle	A. Th.	pneumo-pathie infect.	R.C.	5 ans 4/12
C. e (II-68) e : localis. champ H2 (3 cures)	I - 71	4 ans 2/12	R.I.C. - sort de Rtx - sous VLB	nle	A. Th.		R.C.	6 ans
C.	XI-67	2 ans	R.C. - sous VLB	F.	C. S.		R.C.	7 ans
C.	VII-71	3 mois	R.C. - sous VLB	nle	A ↓ AT-VN		R.C.	1 an 8/12
C.	I -70	1 an 4/12	R.C. - sous VLB - mantelet prévu	nle	A. Th.		R.C.	4 ans 3/12
	VII-72	4 ans	R.C. - champs lomb. : 11-70 - splénectomie : 10-70 - mantelet: 8 -70			12-72 : occlusion grêle : intervention S.O. : fistule du grêle + hémothorax A ↓ mort-né au 6e mois : - rétention placent. - phlébite - fibrinolyse		
.	III-70	2 ans	R.C. - sous V.L.B.	nle	A ↓ AT-[illegible]		R.C.	4 ans 10/12
.	VI-69	1 an 9/12	R.C. - sous VLB	poussée locale biol. nle	A. Th.	hépatite chronique	R.C.	5 ans 3/12
.	VI-66	10 mois	R.C. - sous VLB		A ↓ AT-VN		R.C.	7 ans 4/12
.	II -69	10 mois	R.C. - sous VLB	nle	A. Th.	pachy-pleurite droite post, radiothér.	R.C.	4 ans 8/12

	NOM	Age au dg	Gross. antér.	Date 1ers signes LGM	Date dg et retard	Stade au dg	Type histo.	Traite initia
38	ALB... Christiane	22	0	XI - 65	II-66 3 mois	I_2 Ba	IV	H1
39	BAR... Thérèse	38		III - 69	VI-69 3 mois	I_1 Ab	II	mant
40	DES... Nicole	21	0	IV - 71	VI-71 2 mois	II Ab		mante VLB + 1 cur
41	DON... Michèle S_2	21		XII-68	III- 69 3 mois	III Bb	III	H2 - mant - cham lom
42	DUM ... Micheline	22		VI-62	VIII-62 2 mois	I_o Bb		. Rtx conver . H4 19 reprise
43 bis ter	FRA... Annie S_1	25	0 1 2	VI - 65	X-65 4 mois	I_1 Aa	I	H
44	GRA... Raymonde	27	0	VI -66	XII-66 6 mois	II Ab		H
45	JUR... M. Thérèse	23		1961	1964 3 ans	II Ba		. mante VLB . H4 er pour r diffus

Tableau T

olution LGM	Grossesses sur LGM connue, traitée					Etat LGM XII-72	Recul au dg
	Date début	Recul au dg	Etat et Tt en cours	Issue	Incidents ultérieurs		
R.C.	IV-71	5 ans	R.C..	A → AT-VN		R.C.	6 10/12
.C.	VII-71	2 1/12	R.C.	A → AT-VN		RC.	3 6/12
.C.	VIII-71	2 mois	- R.I.C. - sort de Rtx - VLB en cours	A. Th.		R.C.	1 6/12
R.C.	XI-69	8 mois	R.I.C.	A. Th.		R.C.	3 9/12
.C. puis chute	VI-70	8 ans (3 ans post rechute grave)	- R.C. - sous Chloramino-phène	A → 8e m. ♂		R.C.	10 4/12
.C.	III-68	2 5/12	R.C. sous VLB	A. Th.			
.C.	1971	5 ans 1/2	R.C.	F.C.S.			7 2/12
.C.	XII-71	6 ans	R.C.	A 7m.1/2 VN		R.C.	
.C.	IV-67	4 mois	- R.C. sous VLB	A → AT - VN	Nouveau-né DCD à 28 jours de méningite	R.C.	6 ans
C. puis chute	X - 71	7 ans (5 ans post-rechute grave)	R.C.	A → AT - VN		R.C.	8 ans

Tableau T

	NOM	Age au dg	Gross. antér.	Date 1ers signes LGM	Date dg et retard	Stade au dg	Type histo.	Tra ini
46	KAL... chantal	18	0	XI-68	XII-68 1 mois	I_2 Ac	II	n VL 1 c
47 bis	MAU... Micheline	29		II - 63	IV-65 2 ans	II Aa		
48	MOU... Martine	21	0	XII-69	V-70 5 mois	II Bb	III	mant VLB 1 cur
49	PIC... Micheline	16	0	II - 67	VIII-67 6 mois	II_c Bb	III	
50	POU... Jacqueline	20	0	IV -67	IV-67	III Bb		mant H4 H2
51	REM... Nicole S_2	25	0	I - 68	II-68 1 mois	I_2 Bb		mant VLB H2 Y in
52	ROU... Claudine	23	1	VIII-71	XII-71 4 mois	IV Bb	II	H
53 bis ter	SEM... Viviane	32		1964	III-65 <1 an	I_2 Ab		H
54	SIM... Eliane	33	0	XI-69	I - 70 2 mois	II Ab		mant VLB

olution .G.M.	Grossesses sur L.G.M. connue, traitée				Incidents ultérieurs	Etat L.G.M. XII - 72	Recul au dg
	Date début	Recul au dg	Etat et Tt en cours	Issue			
R.C.	VIII-71	2 ans 1/2	R.C. - sous V.L.B.	A → AT - VN	Hydrocéphale valvée à 3 mois	R.C.	4 ans
R.C.	XII - 66	1 8/12	- R.C. .	A → AT-VN		R.C.	7 8/12
.C.	VII-68	3 3/12	sous VLB - R.C.	A → AT-VN			
R.C.	II - 72	1 9/12	R.C. sous VLB	A. Th.		R.C.	2 7/12
R.C.	X - 71	4 ans	R.C.	sans nouvelles			5 4/12
R.I.C. s rechute	XI-71	4 7/12	R.I.C.	A → AT - VN		R.C.	5 8/12
R.I.C. s rechute	V - 68	3 mois	sous cobalt.	A. Th.		R.I.C.	4 10/12
R.I.C.	III-72	3 mois	- sous H2 - R.I.C.	A. Th.		R.I.C.	1 an
R.C.	V-69	4 ans	R.C.	A. Th.		R.C.	7 9/12
R.C.	I-70	5 ans	R.C.	A → AT ↗			
R.C.	I-72	7 ans	R.C.	A → AT ↗			
R.C.	XII-70	11 mois	R.C. sous VLB	A. Th.		R.C.	3 ans

BIBLIOGRAPHIE

1 - AISENBERG A.C.

Primary management of Hodgkin's disease.
N. Engl. J. Med. 278 n° 2

2 - AISENBERG A.C.

Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, Part.1, 1152 - june 1966

3 - AISENBERG A.C.

Hodgkin's disease. Prognosis treatment and etiologic and immunologic consideration.
New Engl. J. Med. 270, 508, 1964

4 - ARMSTRONG J.G., DYKE R.W., FOUTS P.J., JANSEN J.C.

Delivery of a normal infant during the course of oral Vinblastine Sulfate therapy for Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 61, n° 1, 106, 1964

5 - AUBERTIN - LEVY Robert

La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne.
J. Fr. Med. I, 17, 3, 1928

6 - BABAIANTZ

La granulomatose maligne
Thèse - Genève 1928

7 - BAKER J.W., PECKHAM M.J., MORGAN R.L., SMITHERS D.W.

Préservation of ovarian function in patients requiringradiotherapy for para-aortic and pelvic Hodgkin's disease.
Lancet II7, 1307, 1972 (17 June)

8 - BARRY R.M., DIAMOND H.D., CRAVER L.F.

Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease.
Am. J. OBstet. Gynaecol. 84, 445, 1962

9 - BASTENIE S.F., SNOECK J.

Un cas de granulomatose maligne décelé et soigné au cours d'une grossesse, reste sans récidive pendant 3 ans
Bruxelles Medical 16, 290, 1935.

10 - BECKER M.H.

Hodgkin's disease and Pregnancy.
Radiol. Clin. North Am. VI, n° 1 p.111, 1968

11 - BECKER M.H., HYMAN G.A.

Management of Hodgkin's disease coexistent with pregnancy.
Radiology 85, 725, 1965

12 - BENDER S.

Placental metastases in malignant disease complicated by pregnancy.
Br. Med. J. 1, 980, 1950

13 - BENIRSCHKE K., DRISCOLL S.G.

The pathology of the human placenta.
Monographie - London

14 - BERNARD J.

Progrès dans le traitement de la maladie de Hodgkin.
Cah. Med. 13, n° 14, p. 1029, 1972

15 - BICHEL J.

Hodgkin's disease and pregnancy.
Acta Radiol. 33, 427, 1950

16 - BILLINGHAM R.E., BRENT L., MEDAWAR P.B.

The antigenic stimulus in transplantation immunity.
Nature 178, 514, 1956

17 - BISMUTH V., BERNAJEAU J; DESPREZ-CURELY J.P., BOURDON P.

La place de la lymphographie dans la maladie de Hodgkin.
Sem. Hop. Paris, 40, 2311, 1964

18 - BOIRON M., TEILLET F., WEISGERBER C., DANA M.,
CHELLOUL N., FEINGOLD N., JACQUILLAT C., BERNARD J.

Extented field radiotherapy combined with chemotherapy in
Hodgkin's disease stage I et II.
(A paraître).

19 - BORONOW R.C.

Extrapelvic malignancy and pregnancy .
Obstet. Gynaecol. Survey 19, 1, 1964

20 - BOURDON R., DESPREZ-CURELY J.P., BISMUTH V., DANAN MARKOVITS P.

Incidences de la lymphographie sur la classification clinique de la maladie de Hodgkin.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6, n° 1, 32 , 1966

21 - BRILL A.B., FORGOTSON E.H.

Radiation and congenital malformation .
Am. J. Obstet. Gynaecol. 90, 1149, 1964

22 - BROUGHER J.C.

Pregnancy in Hodgkin's disease.
West. J. Surg. Obstet. Gynaecol., 57, 430, 1949

23 - BUTLER J.J.

Relationship of histological findings to survival in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, 1970, 1971

24 - CADE S.

Cancer in pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 71, 341, 1964

25 - CAMPION P.D., CURREY H.L.F.

Cell mediated immunity pregnancy.
Lancet, 830, 1972 (14 october)

26 - CAPIZZI R.L.

Hematologic neoplasms during pregnancy.
Cancer Chemother. , 131, 1972 (february)

27 - CHEVALLIER P. et BERNARD J.

La maladie de Hodgkin
Monographie - Masson - Paris - 1932

28 - CLEMMENSEN J.

Statistical studies in Malignant neoplasms. I - Review and Results
Copenhagen - Munksgaard 1965, 453.

29 - COLE P., MAC MAHON B., AISENBERG A.

Mortality from Hodgkin's disease in the United States.
Lancet 2, 1371, 1968

30 - CONTAMIN F. et SABOURAUD O.

Eléments de neurologie.
Edit. Med. Flammarion - Paris - 1, 530

31 - COUGH J.

Hodgkin's disease : a correlation of histopathology with survival
Int. J. Cancer 5, 273, 1970

32 - COURT-BROWN W.M., DOLL R.

Incidence of leukemia after exposure to diagnostic radiation "in utero".
Br. Med. J. 2, 1539, 1960

33 - COURT-BROWN W.M., DOLL R.

A prospective study of the leukemia mortality of children exposed to antenatal diagnostic radiography.
Proc. R. Soc. Med. 761, 53, 1966

34 - CREPIN, GARDEZ, DEMAILLE

L'association maladie de Hodgkin et grossesse. A propos de 19 observations de la maladie de Hodgkin associée à l'évolution de 15 grossesses.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 64, 235, 1969

35 - CROS S., TOLLON Y., OREGLIA T.

Toxicité et pouvoir tératogène de la Vincaleucoblastine à l'égard de l'embryon de poulet.
Soc. Biol. Toulouse - séance du 28 octobre 1965

36 - DEBRAY J.

Maladie de Hodgkin et grossesse.
Entretiens de Bichat 261, 1962

37 - DEKABAN A.

Abnormalities in children exposed to X - irradiation during various stages of gestation. Time table of radiation injury to the human fetus. Part. I.
J. Nucl. Med. 9, 471, 1968

38 - DESJARDINS A.U.

Salient factors in the treatment of Hodgkin's disease ou lympho-sarcoma with roentgen rays.
Am. J. Roentgenol. 54, 707, 1945

39 - DESPREZ-CURELY J.P.

La lymphographie
Monde Médical , 202 , 1972

40 - DESPREZ-CURELY J.P., BISUTH V., LAUGIER A., DESCAMPS J.

Accidents et incidents de la lymphographie.
Annales Radiologiques 5, 577, 1962

41 - EASSON E.

La maladie de Hodgkin est-elle une affection curable ?
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6, n° 1, 109, 1966

42 - EASSON E.C., RUSSEL M.H.

The cure of Hodgkin's disease.
Br. Med. J. , 5347, 1704, 1963

43 - FINN R., SAINT-HILL C.A., GOVAN J.A., RALFS I.G., GURNEY F.J. , DENYE V.

Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft.
Br. Med. J. 150, 1972

44 - FIRM H.

Congenital malformations in hamster embryos after treatment with Vinblastine and Vincristine.
Science 141, 426, 1963

45 - FORD D.D., PATERSON J.C.S.

Fetal exposure to diagnostic X - rays and leukemia and other malignant diseases in childhood.
J. Natl. Cancer Inst. 22, 1093, 1959

46 - FOULON P.

La place nosologique de la lymphogranulomatose maligne.
Thèse - Paris - 1932

47 - FRANSSILA K.O., KALIMA T.V., VOUTILAINEN A.

Histologic classification of Hodgkin's disease.
Cancer 20, 1594, 1967

48 - FREI E., DE VITA V.T., MOXLEY J.H., CARBONE P.P.

Approaches to improving the chemotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, Part I, 1284, 1966

49 - FUL L.M., FLETCHER G.H.

Radiotherapeutic management of lymphomatous diseases.
Am. J. Roentgenol. 88, 909, 1962

50 - FULLER L.M., GAMBLE J.F., SHULLENBERGER C.C., BUTLER J.J. GEHAN E.A.

Prognostic factors in localized Hodgkin's disease treated with national radiation.
Radiology 98, 641, 1971

51 - GAGLIARI F.

Hodgkin's disease in pregnancy.
Attual. Ostet. Ginecol. 11, 314, 1965

52 - GALLAIS H., ERNY R., SERMENT H.

Maladie de Hodgkin et grossesse.
Journal des Agrégés, 5, n° 8-9, 321, 1972

53 - GARDEZ Ch.

Maladie de Hodgkin et grossesse. A propos de 9 observations.
Thèse - Lille - 1969

54 - GAUTIER J., TESTE M.

A propos de 2 cas de grossesses survenant au cours d'une maladie de Hodgkin.
Rev. Med. Tours 3, n° 7, 759, 1969

55 - GEMMEL A.A.

Hodgkin's disease and Pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Empire, 30, 373, 1923

56 - GILBERT R.

The problem of pregnancy in Hodgkin's disease
Acta Radiol. I, 35, 71, 1951

57 - GILBERT R.

Radiotherapy in Hodgkin's disease
Am. J. Roentgenol. 41, 198, 1939

58 - GOGUEL A., HELPT - EPPINGER M., TEILLET F., WEIL M. JACQUILLAT C., BERNARD J.

Maladie de Hodgkin et grossesse.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 9, n° 5, 581, 1969

59 - GOLDSTEIN et MURPHY

Cités in 141

60 - HAGEN C., FRØLAND A.

Depressed lymphocyte response to P.H.A. in women taking oral contraceptives.
Lancet p.1185, 1972 (27 may)

61 - HAMANN W, CHLERT W., USHOFF K., NUSS A., SCHNELLBACHER B.

Histological classification of Hodgkin's disease and its prognostic signifiance.
Dtsch. Med. Wschr. 3, 112, 1970

62 - HAMMER - JACOBSEN E.

Congenital malformation induced by irradiation
Stralhenterapie 116, 152, 1961

63 - HARRISON M.R.

Immunocompetence of maternal lymphocyte.
Lancet , 1319, 1972 (16 décember)

64 - HARTVIGSEN B.

Hodgkin's disease and pregnancy.
Acta Radiol. 44, 317, 1955

65 - HARTWEG H., BRAUN H.

Lymphogranulomatosis und Schwangerschaft.
Strahlenterapie 94, 213, 1954

66 - HENNESSY J.P., ROTTINO A.

Hodgkin's disease in pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 851, 1963

67 - HULTBERG S.

Pregnancy in Hodgkin's disease.
Acta Radiol. 41, 277, 1954

68 - JACQUILLAT C., GOGUEL A., WEIL M., BERNARD J.

Polychimiothérapie de la maladie de Hodgkin.
Laval Med. 41, 1223, 1970

69 - JELLIFFE A.M.

Facteurs influant sur la survie à long terme des malades atteints de maladie de Hodgkin.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6, n° 1, 85, 1966

70 - JELLIFFE A.M., THOMSON A.D.

Prognosis in Hodgkin's disease.
Brit. J. Cancer. 9, 21, 1955

71 - KAPLAN H.S.

Contiguity and progression in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, 1811, 1971

72 - KAPLAN H.S.

Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, Part. I, 1221, 1966

73 - KAPLAN H.S.

Long term results of palliative and radical radiotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, 1250, 1966

74 - KAPLAN H.S.

The radical radiotherapy of regionaly localized Hodgkin's disease.
Radiology 78, 553, 1962

75 - KAPLAN H.S., COLLICA C., RUBENFELD S.

Gonadal exposure incident to roentgentherapy.
Radiology 76, 887, 1961

76 - KASAKURA S., AYOUB J.

In intro response of foetal lymphocytes to P.H.A., and a factor plasma which suppresses the P.H.A. response of adult lymphocytes.
Immunol. 8, 427, 1971

77 - KASDON S.C.

Pregnancy and Hodgkin's disease with a report of three cases.
Am. J. OBstet. Gynaecol. 282, 1949

78 - KELLER A.R., KAPLAN H.S., LUKES R.J., RAPPAPORT H.

Correlation of histopathology with other pragnostic indicators in Hodgkin's disease.
Cancer 22, 487, 1968

79 - KELLY W.D., LAMB D.L., VARCO R.L., GOOD R.A.

Investigation of Hodgkin's disease with respect to problem of homotransplantation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 87, 187, 1960

80 - KLAWANS A.H.

Pregnancy complicated by Hodgkin's disease .
Am. J. Obstet. Gynaecol. 43, 895, 1942

81 - KOROWSKI H.

Immunological tolerance in tumor transplantation.
Fed. Proc. 16, 592, 1957

82 - KUSHNER J.I.

Pregnancy complicating . Hodgkin's disease.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 42, 526, 1941

83 - LACHER M.J., GELLER W.

Cyclophosphamide and Vinblastine Sulfate in Hodgkin's disease, during pregnancy.
J. Amer. Med. Ass., 195, n° 6, 486, 1966

84 - LATOURETTE H.B.

Induction of lymphoma and leukemia by diagnostic and therapeutic irradiations.
Radiol. Clin. North Am. 6, 57, 1968

85 - LEE B.J.

Lymphangiography in Hodgkin's disease : indications and contrindications.
Cancer Res. 26, Part. I, 1084, 1966

86 - LEIKIN S.

Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in pregnancy.
Lancet, 43, 1972 (1st july)

87 - " Long term results of radical radiotherapy in Hodgkin's disease "
Cancer Res. 26, Part. I, 1244, 1966
EASSON E.C., FULLER L.M., KAPLAN H.S., PETER V.M.

88 - LUETKENS

Inaugurat. Dissertat. Freiburg 1934

89 - LUKES R.J., BUTLER J., HICKS E.B.

Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique. Rôle des réactions de l'hôte.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6 Part. I, 15, 1966

90 - LUKES R.J., CRAVER L.F., HALL T.C., RAPPAPORT H. , RUBEN P.

Report of the nomenclature committee.
Cancer Res. 26, Part I, 1311, 1966

91 - MAC DONALD J.

Hodgkin's disease in pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw. 63, 931, 1956

92 - MAC LEAN MORRIS J., VAN WAGENEN G., HURTEAU G.D., JOHNSON D.W., CARLSEN R.A.

Compounds interfering with ovunum implantation and development. I : alcaloïds and antimetabolits.
Fertil. Steril. 18, 7, 1967

93 - MAC MAHON B.

Epidemiology of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, Part I, 1189, 1966

94 - MAC MAHON H B.

Prenatal X-ray exposure and childhood cancer.
J. Natl. Cancer Instit. 28, 1173, 1962

95 - MAC SWAIN B., HABER A.

Hodgkin' s disease complicated by pregnancy.
South Med. J. 44, 105, 1951

96 - MIDGEON C.J., PRYSTOWSKY H., GRUMBACH M.M., BYRON M.C.

Placental passage of 17 CH comparaison of the levels in maternal an fetal plasma and effect of A.C.T.H. and hydrocortisone administration.

J. Clin. Invest. 35, 488, 1956

97 - MINET P.

Grossesse et lymphogranulomatose maligne. Etude de 7 cas d'association.
Presse Med. p. 1617, 1969

98 - MORGENFELD M.C.

Hodgkin's disease and pregnancy.
Rev. Asoc. Med. A ent. 79, 341, 1965

99 - MORGENFELD M.C., GOLDBERG V., PARISIER H., BUGNARD S.C BUR G.E.

Ovarian lesions due to cytostatic agents during the treatment of Hodgkin's disease.
Surg. Gynaecol. Obstet. 134, 826, 1972

100 - MYLES T.J.M.

Hodgkin's disease and pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire 62, 884, 1955

101 - NAGEL M.

Lymphogranulomatose maligne et grossesse. Trois nouvelles observations.
Bruxelles Med. 32, 1659, 1952

102 - NORDLUND J.J., DE VITA V.T., CARBONE P.P.

Sever Vinblastine induced leukopenia during late pregnancy with delivery of a normal infant.
Ann. Intern. Med. 69, 581, 1968

103 - OHZU E., SHOJI R.

Preliminary notes on abnormalities induced by Velban in developing mouse embryos.
Proc. Jap. Acad. 41, 321, 1965

104 - OLMSTED G.S.

Hodgkin's disease and pregnancy . The outcome of 625 pregnancies in women subjected to pelvic radium or roentgen irradiation.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 18, 179, 1929

105 - PAPILLON J., CHAVANNE G.

Lymphogranulomatose maligne et grossesse.
J. Med. Lyon 31, 127, 1950

106 - PETERS V.M.

Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, I, 1232, 1966

107 - PETERS V.M.

A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically.
Am. J. Roentgenol. 63, 299, 1956

108 - PETERS V.M., MIDDLEMISS K.C.H.

A study of Hodgkin's disease treated by irradiation.
Am. J. Roentgenol. 79, 114, 1958

109 - POLIWODA H.

Lymphogranulomatosis and pregnancy.
Medi. Klin. 62, 901, 1967

110 - PORTMANN U.V., MULVEY B.E.

Hodgkin's disease and pregnancy. Report of 4 cases.
Cleveland Clin. Quart. 17, 149, 1956

111 - PRIESEL A., WINKELBAUER A.

Virchows Arch. of Pathologic Anatomy 262, 749, 1926

112 - PURTILO D.T., HALLGREN H.M., YUNIS E.J.

Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in human pregnancy .
Lancet , 769, 1972

113 - RAMIOUL H.

Grossesse et maladie de Hodgkin. Discussion à l'occasion de 2 observations.
Bull. Soc. Belge Gynecol. Obstet. 31, 285, 1961

114 - RAPPAPORT H., STRUM S.B.

Vascular invasion in Hodgkin's disease. Its incidence and relationship to the spread of the disease.
Cancer 25, 1304, 1970

115 - RAPPORT du symposium de RYE (New York) septembre 1965

Cancer Res. 26, Part. I, 1045, 1966

116 - RAPPORT du symposium de Paris en 1965

Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6, N°1 , 7, 1966

117 - RATTI A., CHIAPPA S.

La lymphographie au lipiodol radioactif dans la maladie de Hodgkin
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6, n° 1, 155, 1966

118 - RAVINA J.H.

Antimitotiques , grossesse et maladie de Hodgkin.
Presse Med. 197, 1965

119 - RAY G.R., TRUEBLOOD H.W., ENRIGHT L.P., KAPLAN H.S., NELSEN T.S.

Oophoropexy as a means of preserving ovarian function following pelvic megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease.
Radiology , 96 , 175, 1970.

120 - RAZIS D.V., DIAMOND H.D., CRAVER L.F.

Familial Hodgkin's disease . Its significance and implications.
Ann. Intern. Med. 51, 933, 1959

121 - REBUCK J.W., MONTO R.W., MONAGHAN E.A., RIDDLE J.M.

Potentiality of lymphocyte with additional reference to its dysfunction in Hodgkin's disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 73, 8, 1958

122 - REVOL L., VIALA J., PELET J., CROIZAT P.

Maladie de Hodgkin ; lymphosarcome, réticulosarcome et grossesse.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 2, 311, 1962.

123 - RIVA H.L., ANDERSON P.S., O ' GRADY J.W.

Pregnancy and Hodgkin's disease.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 66, 866, 1953

124 - ROLAND M., WEINBERG A.

Radiation effect on the unborn embryo immediatly after conception
Am. J. Obstet. Gynaecol. 72,1167, 1951

125 - ROSENBERG S.A., KAPLAN H.S.

Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease .
Cancer Res. 26, Part. I, 1225, 1966

126 - ROUJEAU J. (Paris), CHELLOUL N. (Paris), PHILIPPE E. (Strasbourg)

Communication personnelle

127 - ROSENZWEIG A.I., CREWS Q.E. Jr. HOPWOOD H.G.

Vinblastine sulfate in Hodgkin's disease in Pregnancy.
Ann. Intern. Med. 61, Part. I, 108, 1964

128 - RUBIN P.

Pregnancy and childhood in advanced Hodgkin's disease.
J. Amer. Med. Ass. 191, 318, 1965

129 - SCEBAT C.

Maladie de Hodgkin et grossesse (évolution des idées en fonction des progrès de la thérapeutique)
Maternité 16 , 147, 1967

130 - SCHIER W.W., ROTH A., OSTROFF G., SCHRIFT M.H.

Hodgkin's disease and immunity.
Am. J. Med. 20, 94, 1956

131 - SMITH R.B., SHEEHY T.W., ROTHBERG H.

Hodgkin's disease and pregnancy.
Arch. Intern. Med. 102, 777, 1958

132 - SOKAL J.E., LESSMAN E.M.

Effect of cancer Chemotherapeutic agents on the human fetus.
J. Amer..Med. Ass. 172, 1765, 1960

133 - STERNGLASS E.J.

Cancer . Relation of prenatal irradiation to development of the disease in childhood.
Science 140, 1102, 1963

134 - STEWART H.C. Jr.,, MONTO R.W.

Hodgkin's disease and pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 63, 570, 1952

135 - SUMMERS J.E., REID W.C.

Hodgkin's disease complicated by pregnancy.
J. Amer. Med. Ass. 137, 787, 1948

136 - TEILLET F.

Traitement actuel de la maladie de Hodgkin.
Cah. Col. Med. 13, 1107, 1968

137 - TEILLET F., BOUSQUET R., BOIRON M.

Le traitement de la maladie de Hodgkin . Perspectives thérapeutiques actuelles (Généralités - Méthodes et indications - Résultats globaux)
Cah. Med. 11, 31, 1970

138 - TEILLET F., WEISGERBER Ch., DANA M., FEINGOLD N., CHELLOUL N., JACQUILLAT C., BOIRON M., BERNARD J.

Traitement des formes localisées I et II de la maladie de Hodgkin par association de radiothérapie et chimiothérapie (A paraître).

139 - TENENBLATT W., HORTON C.E.

Hodgkin's disease and pregnancy. Review of the litterature and report of a case.
West. J. Surg. Obstet. Gynaecol. 59, 120, 1951

140 - THIEDE H.A.

Pregnancy and the lymphocyte.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 102, 642, 1968

141 - TOLEDO T.M., HARPER R.C., MOSER R.H.

Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy.
Ann. Intern. Med. 74, Part. I, 87, 1971

142 - TRUEBLOOD H.W.

Preservation of ovarian function in pelvic radiation for Hodgkin's disease.
Arch. Surg. (Chicago) 100, 1970

143 - TUBIANA M; ATTIE E., FLAMANT R., GERARD-MARCHANT R., HAYAT M.

Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, 1801, 1971

144 - VARANGOT J. et TCHOBROUTSKY C.

Corticotherapie et grossesse.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 2, 265, 1962

145 - VIRIEUX C.

Evolution de la maladie de Hodgkin associée à une grossesse. Etude de 9 cas.
Rev. Med. Suisse Romande 86, 821, 1966

146 - VON BRAITENBERG H.

Beit. Z. Pathologische Anatomy. Cah All. Path. 101, 301, 1938

147 - WEISGERBER Ch.

Communication personnelle.

148 - WELLS J.H., MARSHALL J.R., CARBONE P.P.

Procarbazine therapy for Hodgkin's disease in early pregnancy.
J. Am. Med. Ass. 13, 935, 1968

149 - WELLS J.S., STEER C.

Relationship of leukemia in children to abdominal irradiation of mother during pregnancy.
Am. J. Obstet. GYnaecol. 81, 1059, 1961

150 - ZOET A.G.

Pregnancy complicating Hodgkin's disease.
North. Med. 49, 373, 1950